

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE SANTOS - UNISANTOS
TESE DE DOUTORADO EM SAÚDE COLETIVA

SILVANO APARECIDO DA SILVA

RECUPERAÇÃO IMUNOLÓGICA E SUPRESSÃO VIROLÓGICA
NO USO DOS ANTIRRETROVIRAIS NOS PACIENTES
RECÉM DIAGNOSTICADOS COM HIV NO SAE ADULTO DA CIDADE DE
SANTOS NO ANO DE 2016

SANTOS (SP)

2020

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE SANTOS - UNISANTOS
TESE DE DOUTORADO EM SAÚDE COLETIVA

SILVANO APARECIDO DA SILVA

RECUPERAÇÃO IMUNOLÓGICA E SUPRESSÃO VIROLÓGICA
NO USO DOS ANTIRRETROVIRAIS NOS PACIENTES
RECÉM DIAGNOSTICADOS COM HIV NO SAE ADULTO DA CIDADE DE
SANTOS NO ANO DE 2016

Tese de Doutorado, sob orientação da Prof^a. Dr^a. Cláudia Renata dos Santos Barros apresentada a banca examinadora na Universidade Católica de Santos.

SANTOS (SP)

2020

[Dados Internacionais de Catalogação] Departamento de
Bibliotecas da Universidade Católica de Santos
Maria Rita de C. Rebello Nastasi - CRB-8/2240

S581r Silva, Silvano Aparecido da
Recuperação imunológica e supressão virológica no
uso dos antirretrovirais nos pacientes recém diagnosticados
com HIV no SAE Adulto da Cidade de Santos no ano de 2016 /
Silvano Aparecido da Silva ; orientadora Claudia Renata
dos Santos Barros. -- 2020.
138 f.; 30 cm

Tese (doutorado) - Universidade Católica de Santos,
Santos, 2020

1. Saúde pública. 2. Infecções por HIV. 3. Virologia.
4. Imunologia. I. Barros, Claudia Renata dos Santos -
orientadora. II.SAE - Serviço de Atendimento Especializado.
III. Título.

CDU: Ed. 1997 -- 614(043.2)

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE SANTOS - UNISANTOS
TESE DE DOUTORADO EM SAÚDE COLETIVA

SILVANO APARECIDO DA SILVA

RECUPERAÇÃO IMUNOLÓGICA E SUPRESSÃO VIROLÓGICA
NO USO DOS ANTIRRETROVIRAIS NOS PACIENTES
RECÉM DIAGNOSTICADOS COM HIV NO SAE ADULTO DA CIDADE DE
SANTOS NO ANO DE 2016

Banca Examinadora:

Profª Drª. Claudia Renata dos Santos Barros – Orientadora (UNISANTOS)

Profª Drª. Luiz Alberto Amador Pereira (Universidade de São Paulo - USP)

Profº Drº. Marlene Rosimar da Silva Vieira (UNISANTOS)

Profº Drº. Alcino Antonio Campos Golegã

(Coordenadoria de Controle de Doenças Infectocontagiosas - CCDI)

Profº Drº. Arnaldo Etzel

(Coordenadoria de Controle de Doenças Infectocontagiosas – CCDI e Fundação Lusíada)

SANTOS (SP)

2020

Aos meus pais.

Agradecimentos

Esta pesquisa só foi possível de ser concretizada pela ajuda direta e indiretamente de muitas pessoas.

Agradeço a todos os funcionários do Serviço de Atenção Especializada - Adulto (SAE - ADULTO). Em especial agradecimento à Coordenadora do Programa de Controle de Doenças Infectocontagiosas Regina Lacerda e ao Psicólogo Fabiano pela acolhida neste setor. A paciência e a educação de todos foram fundamentais para a obtenção de dados.

Agradeço as pessoas que vivem com HIV, não por terem me ajudado neste trabalho, mas por dividirem esta intimidade tão importante na luta contra esta epidemia. Vocês não são dados, são pessoas! Anseio por um dia ver a cura!

Agradeço aos professores da Pós-Graduação por acrescentarem conhecimento e crescimento na minha existência. Todos foram incríveis!

Agradeço a incrível banca de defesa, a qual fará parte deste momento de conquista. Agradeço a Prof. Dra. Marlene Rosimar da Silva Vieira por fazer parte pela segunda vez deste momento tão especial em minha vida, como professora e agora numa outra graduação. Será memorável suas críticas e sugestões. Pois é assim que crescemos. Agradeço ao Prof. Dr. Luiz Alberto Amador Pereira ao trazer seu conhecimento neste momento de de crescimento. Agradeço ao Prof. Dr. Alcino Antonio Campos Golegã, por participar deste momento ao dividir seu conhecimento com estas populações que vivem com HIV. Agradeço ao Prof. Dr. Arnaldo Etzel, por ser um profissional incrível na clínica e na educação. Jamais vou me esquecer da sua aula sobre a investigação epidemiológica para o caso da Doença dos Legionários. E por fim agradeço a minha Orientadora e Profa. Dra. Claudia Renata dos Santos Barros, por sua dedicação, paciência e compreensão nas adversidades que um aluno apresenta. Suas orientações são parte deste crescimento. Espero que nossa parceria continue em novos trabalhos. Muito Obrigado Por Tudo!

Agradeço aos colegas da Pós-Graduação por dividirem os mesmos objetivos, dificuldades e conquistas nesta jornada.

Agradeço a Prof. e futura Dra. Fabiana Sanches por ter sido a primeira pessoa a me incentivar nesta jornada e dividido momentos de aprendizado e amizade. Muito obrigado. Acho que ainda sou o cachorro que cai do caminhão da mudança na aula.

Agradeço a professora da Nutrição, Prof. Dra. Rosângela por me incentivar e apoiar em momentos de especiais.

Agradeço a Mara da secretaria da sala dos professores, por sempre se preocupar com esta realização!

Agradeço a equipe da UNISANTOS por sempre serem prestativos, em especial a Márcia Gibo.

Agradeço a UNISANTOS por me permitir alcançar este objetivo. Muito Obrigado!

Agradeço as minhas alunas Caroline Rossetti de Almeida e Vitória Pereira Rodrigues Gonçalves por me ajudarem com a busca de informações e por participarmos de algumas conquistas. Vocês foram incríveis!

Agradeço ao meu aluno Dereck Funk de Andrade Carvalho, por me ajudar neste momento especial. Sua ajuda acrescenta a finalização deste trabalho. Nossos trabalhos em equipe ainda continuarão com mais conquistas.

Agradeço a paciência, dicas de ferramentas e formatações do Elio Gomes de Sá. Você foi incrível!

Agradeço aos meus pais por poderem participar deste momento tão feliz e especial. Devo tudo a vocês!

Agradeço especialmente ao meu Avô Manoel por sua dedicação e atenção comigo! Muito obrigado por tudo!

Agradeço aos meus amigos e familiares!

E por fim, Agradeço a Deus por permitir a conexão de tudo!

Resumo

Segundo a UNAIDS, até o ano de 2018 havia 37,9 milhões de pessoas que vivem com HIV no mundo, destas, 1,7 milhões de pessoas foram notificadas como sendo casos novos de infecções. Cerca de 23,3 milhões das pessoas que vivem com HIV (61,5%) têm acesso ao tratamento antirretroviral. Até este mesmo ano de 2018, 770 mil pessoas morreram em decorrência de AIDS, a infecção pelo HIV é considerada uma das doenças mais relevantes para a saúde pública da atualidade e está presente em todos os países do mundo. O enfrentamento desta doença compreende ações que permitem o diagnóstico precoce, acesso ao tratamento antirretroviral, atenção aos grupos vulneráveis, pesquisa, políticas de saúde e informação. A meta 90-90-90 determinada pela Declaração de Paris de 2014, mediante as evidências científicas do tratamento precoce em pessoas que vivem com HIV, preconiza o alcance máximo de pessoas recebendo o tratamento para atingir a supressão virológica. A intransmissibilidade do HIV em pessoas em supressão virológica, garantida pelo tratamento antirretroviral, é uma das ações mais importantes para o enfrentamento da epidemia. A Declaração de Paris também preconiza que cada cidade tenha ações próprias por apresentarem características particulares de infraestrutura, questões sociais e formas de prevenção das suas populações que vivem com HIV. Neste cenário, a cidade de Santos precisa continuamente conhecer as características e perfil das pessoas que vivem com HIV. **Objetivo:** Caracterizar a recuperação imunológica e supressão virológica no uso de antirretrovirais nos pacientes recém diagnosticados no ano de 2016 no centro de referência em HIV/Aids de Santos – SAE Adulto. **Metodologia:** Estudo de coorte prospectiva de 1 ano (2016-2017) utilizando-se de dados secundários. A finalidade do estudo foi determinar a recuperação imunológica e a supressão virológica nas infecções recentes em pessoas recém diagnosticadas com o vírus HIV-1 matriculados no Centro de Referência em Aids - SAE Adulto de Santos. As pessoas recém diagnosticadas no período de 2016, tiveram seus históricos acompanhados pelo período de um ano para a obtenção da evolução virológica (Base de dados SISCEL), evolução imunológica (Base de dados SISCEL), tratamento antirretroviral (Base de dados SICLOM) e perfil sócio/demográfico (SAE - Adulto). A análise estatística foi realizada pelo teste de qui-quadrado das variáveis dependentes de detecção de cópias virais, dos limites de 350 células/ μ l para os linfócitos TCD4 e da adesão aos antirretrovirais com as variáveis independentes sociodemográficas, virológicas e imunológicas. **Resultados:** De 295 inscritos no ano de 2016, apenas 193

foram incluídos no estudo. Os inscritos incluídos no estudo foram divididos em dois grupos: Grupo dos Inscritos Acompanhados e Grupo dos Inscritos Não Acompanhados pelo serviço de Vigilância Epidemiológica de Santos. As médias de células TCD4 evoluíram de 551,26 células/ μ l do diagnóstico para 694,34 células/ μ l após um ano de acompanhamento sob tratamento de antirretrovirais. Do Grupo de Acompanhados, 14 pessoas tiveram falha virológica após 1 ano, enquanto 46 pessoas do Grupo de Não Acompanhados não tiveram a adesão ao tratamento de antirretrovirais, fornecendo uma estimativa de 31,8% das pessoas inscritas no ano de 2016 em possível falha virológica. O Índice de adesão foi associado com a supressão virológica e por conseguinte, a supressão foi associada com a recuperação imunológica, particularmente nas pessoas com linfócitos TCD4 > 350 células/ μ l. As mulheres sob tratamento antirretroviral não apresentaram falha virológica. Tanto a supressão virológica como a recuperação imunológica apresentaram algumas associações com as características sócio/demográficas. A 3ª diretriz da Meta 90-90-90 foi alcançada na população estudada, porém ainda há lacunas para o alcance da 2ª diretriz. **Conclusão:** A recuperação imunológica e supressão virológica apresentam características ao diagnóstico e durante o tratamento que podem prejudicar o enfrentamento da epidemia. Reconhecer o perfil imunológico comprometido em baixas quantificações de linfócitos TCD4 permite maior atenção em intervenções futuras. A supressão virológica foi garantida para a população estudada dentro das diretrizes preconizadas, porém ainda há lacunas no alcance das metas, especialmente da 2ª diretriz da meta 90-90-90.

Palavras-chave: Infecção pelo HIV; Recuperação Imunológica; Supressão Virológica; Adesão ao Tratamento; Saúde Coletiva; Imunologia.

Abstract

According to UNAIDS, by 2018 there were 37.9 million people living with HIV worldwide, of these, 1.7 million people were reported as new cases of infections. About 23.3 million people living with HIV (61.5%) have access to antiretroviral treatment. Until this same year 2018, 770 thousand people died from AIDS, HIV infection is considered one of the most relevant diseases for current public health and it is present in all countries of the world. The fight against this disease comprises actions that allow early diagnosis, access to antiretroviral treatment, attention to vulnerable groups, research, health policies and information. The goal 90-90-90 determined by the Paris Declaration of 2014, based on scientific evidence of early treatment in people living with HIV, advocates the maximum reach of people receiving treatment to achieve virological suppression. The non transmission of HIV in people undergoing virological suppression, guaranteed by antiretroviral treatment, is one of the most important actions to face the epidemic. The Paris Declaration also calls for each city to take its own actions because they have particular characteristics of infrastructure, social issues and ways of preventing their populations. In this scenario, the city of Santos needs to continually know the characteristics and profile of people living with HIV. **Objective:** To characterize immunological recovery and virological suppression in the use of antiretrovirals in newly diagnosed patients in 2016 at the reference center for HIV / AIDS in Santos - SAE Adult. **Methodology:** Prospective cohort study of 1 year (2016-2017) using secondary data. The purpose of the study was to determine immunological recovery and virological suppression in recent infections in people newly diagnosed with the HIV-1 virus enrolled at the AIDS Reference Center - SAE Adult in Santos. People recently diagnosed in the 2016 period had their histories followed for a period of one year to obtain virological evolution (SISCEL database), immunological evolution (SISCEL database), antiretroviral treatment (SICLOM database) and profile socio / demographic (SAE - Adult). Statistical analysis was performed using the chi-square test of variables dependent on the detection of viral copies, the limits of 350 cells/ μ L for TCD4 lymphocytes and adherence to antiretroviral drugs with the independent sociodemographic, virological and immunological variables. **Results:** Of 295 enrolled in 2016, only 193 were included in the study. The enrolled included in the study were divided in two groups: Group of Accompanied Entrants and Group of Unaccompanied Entrants by the service of Epidemiological Surveillance of Santos. TCD4 cell averages evolved from 551.26 cells/ μ L of the diagnosis to 694.34 cells/ μ L after one year of

follow-up under antiretroviral treatment. From the Accompanied Group, 14 people had virological failure after 1 year, while 46 people from the Unaccompanied Group did not have adherence to antiretroviral treatment, providing an estimate of 31.8% of people enrolled in 2016 in possible virological failure. The Adherence Index was associated with virological suppression and therefore suppression was associated with immune recovery, particularly in people with TCD4 lymphocytes > 350 cells/ μ L. Women on antiretroviral treatment did not experience virological failure. Both virological suppression and immune recovery showed some associations with socio / demographic characteristics. The 3rd guideline of Goal 90-90-90 was reached in the studied population, however there are still gaps in reaching the 2nd guideline. **Conclusion:** Immune recovery and virological suppression present characteristics at diagnosis and during treatment that can impair coping with the epidemic. Recognizing the immune profile compromised in low quantifications of TCD4 lymphocytes allows greater attention in future interventions. Virological suppression was guaranteed for the population studied within the recommended guidelines, but there are still gaps in the achievement of the goals, especially the 2nd guideline of the 90-90-90 goal.

Keywords: HIV Infection; Immune Recovery; Virological Suppression; Adherence to Treatment; Collective Health; Immunology.

Listas de Siglas

ARV – Antirretrovirais

AZT – Antirretroviral Zidovudina

AIDS – Aquired Immunodeficiency Syndrome

CAAPP – Comissão de Avaliação e Acompanhamento de Pesquisas e Projetos de Extensão

CHIP – Copenhagen HIV Programme

DTG – Dolutegravir

DME – Dispositivo de Monitoramento Eletrônico

DD – Data de Dispensação

DP – Desvio Padrão

EP – Estudo Prospectivo

ER – Estudo Retrospectivo

ECR – Estudo Clínico Randomizado

ELISA - Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

HIV – Human Immunodeficiency Virus

HPTN 052 – Human Prevention Trial Network 052

HSH – Homens que Fazem Sexo com Homens

IRH – Infecção Recente pelo HIV

IRIS – Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

ITRN – Inibidores de Transcriptase Reversa de Nucleosídeos

ITRNt – Inibidores de Transcriptase Reversa de Nucleotídeos

LGBTI – Lésbicas, Gays, Bissexuais, Transexuais e pessoas Intersexuais

MS – Ministério da Saúde

MPR – Medication Possession Ratio

OMS – Organização Mundial da Saúde

ONG – Organização Não-Governamental

PEP – Profilaxia Pós Exposição

PrEP – Profilaxia Pré Exposição

PDC – Proportion of Days Covered

ROS – Reactive Oxygen Species

SAE – Serviço de Atendimento Especializado

SRV – Síndrome Retroviral Aguda

STARHS – Serological Testing Algorithm for Recent HIV Seroconversion

SISCEL – Sistema de Controle de Exames Laboratoriais

SICLOM – Sistema de Controle Logístico de Medicamentos

TARV – Tratamento Antirretroviral

TDF – Tenofovir

TCLE – Termo de Conhecimento Livre e Esclarecido

UNAIDS – United Nations Programme on HIV/AIDS

UCL – University College London

WHO – World Health Organisation

3TC - Lamivudina

Sumário

1. Informações Epidemiológicos	16
2. Infecção Recente pelo HIV	17
3. Barreiras do Status Sorológico	21
4. Protocolo de Tratamento Antirretroviral	23
5. Políticas de Enfrentamento da Epidemia do HIV	25
6. META 90-90-90	25
6.1 A Transmissibilidade do HIV Sob Supressão Viroológica	27
6.2 Estudos de Transmissibilidade do HIV em Casais Sorodiscordantes	28
6.2.1 Estudo HPTN 052	28
6.2.2 PARTNERS STUDY	29
6.2.3 OPPOSITES ATTRACT	30
6.2.4 Estudos em Casais Sorodiscordantes	32
Figura 2 – Linha do tempo dos Principais Estudos de Transmissibilidade do HIV em Casais Sorodiscordantes.	33
6.2.5 Início da Terapia Antirretroviral Independentemente dos Valores de Linfócitos TCD4.....	35
Figura 3 - Linha do Tempo das Recomendações do Início do Tratamento Antirretroviral Baseado nas Contagens de Linfócitos TCD4	39
7. Falha Viroológica	41
8. Recuperação Imunológica	45
8.1 Pessoas Imunologicamente Não Responsivas	46
8.2 Controladores De Elite	48
8.3 Falha Imunológica.....	49
8.4 IRIS - Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune	49
9. Adesão Ao Tratamento Antirretroviral	50
10. Enfrentamento da Epidemia no Cenário Mundial	54
11. Justificativa	60
12. Objetivo	61
12.1 Objetivos Específicos.....	61
13. Casuística e Métodos	62
13.1 Critérios de Inclusão:	62
13.2 Critérios de Exclusão:	62
13.3 População e Amostra:.....	62
13.4 Perfil Sócio/Demográfico:.....	63
13.4.1 Categorização das Variáveis Independentes:.....	63
13.5 Evolução Viroológica e Imunológica:	64

13.6	Antirretrovirais:	66
13.7	Indicador de Adesão:	66
13.8	Análise dos Dados:	66
13.9	Comitê de Ética e Autorizações para a Coleta de Dados:	66
14.	Resultados	68
14.1	População do Estudo	68
14.2	Dados Sociodemográficos	70
14.3	Resultados Imunológicos	73
14.4	Resultados Viroológicos.....	85
14.5	Resultados de Adesão	90
14.7	Pessoas Vivendo com HIV Não Acompanhadas pelo Sistema de Vigilância Epidemiológica.....	98
15.	Discussão.....	99
15.1	Discussão – Recuperação Imunológica	99
15.2	Discussão Viroológica	108
16.	Conclusão	119
17.	Referências Bibliográficas.....	121

Lista de Gráficos

Gráfico 1 – População de Inscritos Incluídos, Excluídos, Acompanhados e Não Acompanhados do Estudo no Ano de 2016 pelo Centro de Referência em HIV/AIDS de Santos	68
Gráfico 2 – Médias Absolutas de Linfócitos TCD4 e TCD8 no Diagnóstico Inscritos em 2016 (n=143).....	73
Gráfico 3 – Comparação entre as Médias Absolutas de Linfócitos TCD4 e TCD8 no Diagnóstico e Após 1 Ano de Acompanhamento.	73
Gráfico 4 - Evolução do Estado Imunológico dos Inscritos Acompanhados ao Longo de 1 Ano com Contagens de Linfócitos T CD4 < 350 células/ μ l no Diagnóstico.	75
Gráfico 5 - Evolução do Estado Imunológico dos Inscritos Acompanhados ao Longo de 1 Ano em TARV com Contagens de Linfócitos T CD4 \geq 350 células/ μ l no Diagnóstico.....	77
Gráfico 6 – Indicador de Adesão dos Antirretrovirais Inscritos que Não Fizeram Acompanhamento pelo Centro de Referência Após 1 Ano de Diagnóstico.	85
Gráfico 7 – Inscritos no Centro de Referência com Possível Falha Viroológica Após 1 Ano de Diagnóstico Considerando as Cargas Virais ou o Indicador de Adesão aos ARV (n=60).	85
Gráfico 8 - Projeção do Estado Viroológico ao Longo do Estudo em Inscritos Acompanhados	86
Gráfico 9 - Projeção da Meta 90-90-90 de todos os Inscritos no ano de 2016 com diagnóstico para HIV (n=193).....	96

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Dados Sócio/Demográficos – Diagnóstico (2016).....	71
Tabela 2 - Médias dos Parâmetros Imunológicos no Diagnóstico e Após 1 Ano de Acompanhamento.	80
Tabela 3 – Associação entre a Recuperação Imunológica e as Características Sociodemográficas, Imunológicas e Viroológicas pelo Teste de Qui-Quadrado dos Inscritos Acompanhados Após 1 Ano de Diagnóstico.	81
Tabela 4 - Teste de Qui-Quadrado entre o Comprometimento e a Recuperação Imunológicas após 1 Ano dos Inscritos Acompanhados com as Variáveis Independentes ao Diagnóstico.	84
Tabela 5 – Associação da Falha e a Supressão Viroológica com as Características Sociodemográficas, Viroológicas e Imunológicas pelo Teste de Qui-quadrado dos Inscritos Acompanhados Após 1 Ano no SAE de Santos.	88
Tabela 6 – Associação entre o Índice de Adesão dos Pacientes Acompanhados Após 1 Ano de Diagnóstico com as Características Sociodemográficas, Imunológicas e Viroológicas pelo Teste de Qui-Quadrado após 1 ano de Diagnóstico.	91
Tabela 7 – Associação entre as o Índice de Adesão de Todos os Inscritos no SAE de Santos com as Características Sociodemográficas e Tratamento Antirretroviral pelo Teste de Qui-Quadrado Após 1 Ano de Diagnóstico.	94
Tabela 8 - Dados dos Inscritos no ano de 2016 diagnosticados com HIV Não Acompanhados no Serviço de Vigilância Epidemiológica de Santos (SAE) após 1 ano de inscrição (n=74).....	98

1. Informações Epidemiológicas

Segundo a UNAIDS (United Nations Programme on HIV/AIDS), até o ano de 2018 havia 37,9 milhões de pessoas que viviam com HIV no mundo. Destas, 1,7 milhões de pessoas notificadas como sendo casos novos de infecções. Até este mesmo ano 770 mil pessoas morreram em decorrência da aids, somando-se mais 78 milhões de infecções pelo vírus desde o início da epidemia. Apenas 23,3 milhões das pessoas que vivem com HIV (49,6%) têm acesso ao tratamento antirretroviral (TARV) (UNAIDS, 2019). Estes dados epidemiológicos fazem do HIV uma das doenças mais relevantes em saúde pública da atualidade com envolvimento de todos os países.

No Brasil, no ano de 2017 houve 42.420 novos casos de diagnósticos, 37.791 casos de aids. Com uma taxa de mortalidade de 4,8/100.000 habitantes, houve 11.463 óbitos por aids (MS, 2018)

No ano de 2018 houve 3.176 casos notificados no estado de São Paulo. (MS, 2019). A cidade de Santos apresentou 278 casos novos registrados pelo atendimento público (PREFEITURA MUNICIPAL DE SANTOS, 2017).

As distribuições de pessoas que vivem com HIV entre os grupos populacionais no ano de 2014 mostraram uma heterogeneidade no mundo. Na Ásia (Pacífico), há o predomínio de trabalhadores do sexo e pessoas com múltiplos parceiros sexuais (24%) e de gays e homens que fazem sexo com homens (18%). Na Europa Oriental e Ásia Central, o predomínio é de usuários de drogas injetáveis (51%) e de trabalhadores do sexo e pessoas com múltiplos parceiros sexuais (33%). Na África Ocidental e Central, há o predomínio de trabalhadores do sexo e pessoas com múltiplos parceiros sexuais (10%) e 73% dos infectados não se enquadram num grupo distinto. Na América Latina e Caribe, o predomínio é de gays e homens que fazem sexo com homens (30%) e de trabalhadores do sexo e pessoas com múltiplos parceiros sexuais (23%). No Norte e Meio Oeste da África, há o predomínio de usuários de drogas injetáveis (28%) e de trabalhadores do sexo e pessoas com múltiplos parceiros sexuais (4%). No Sul e região Oriental da África, há o predomínio de trabalhadores do sexo e pessoas com múltiplos parceiros sexuais (9%) e 79% não se enquadram num grupo definido. Já a região Ocidental e Central da Europa Ocidental e a América do Norte, há o predomínio de gays e homens que fazem sexo com homens (49%) e de trabalhadores do sexo e pessoas com múltiplos parceiros sexuais (28%) (UNAIDS, 2016).

No Brasil, as populações mais afetadas são os gays, homens que fazem sexo com homens e trabalhadores do sexo (UNAIDS, 2018).

2. Infecção Recente pelo HIV

A infecção pelo HIV apresenta um percurso natural da doença, com sua fase inicial denominada aguda e caracteriza-se por ser uma infecção recente. Nesta fase inicia-se o processo replicativo do vírus na célula com a qual ele apresenta melhor tropismo, o linfócito TCD4. A via de infecção pelo ato sexual, propicia que outras células com o mesmo receptor de reconhecimento possam sofrer invasões, como as células de Langerhans e Macrófagos, e tornarem-se reservatórios replicativos. Este contato com outras células auxilia no primeiro estágio de rompimento da barreira do epitélio peniano, vaginal, retal, ou oral para poder entrar e se disseminar pelo organismo. (COHEN, 2011).

A infecção recente pelo HIV (IRH) pode ser determinada pela infecção do vírus num período de 3 a 6 meses. Esta fase é clinicamente importante, pois determina o crescimento de células infectadas e conseqüente reservatório do vírus, resultando no aumento da viremia, que ao final deste período, seguirá o curso natural crônico da doença (SMITH, 2013).

A grande concentração de cópias virais durante este período de fase aguda, contribui para a disseminação da doença. Na IRH, a quantificação virológica pode ser superior a um milhão de cópias do HIV por mililitros no plasma e estar em grande quantidade no trato genital (MORRISON, 2010). A constante replicação viral não tratada, permite que esta fase contribua para a disseminação da doença (POWERS, 2011).

As rotas de transmissão da doença apresentam riscos variados, que dependem da região anatômica que a invasão viral pode proceder. A região genital feminina é a que apresenta maior contribuição de novos casos no mundo, seguido pelo trato genital masculino, trato intestinal, contato direto pela corrente sanguínea e placenta. (SHAW, 2012).

A vigilância epidemiológica dos novos casos de infecções por HIV é definida pelos relatos de casos detectados por um sistema de notificação. Entretanto esta variável não reflete diretamente os padrões de infecções recentes ou incidência. Estes dados podem resultar de casos reportados, por métodos de testagem do HIV ou de ambos (UNAIDS, 2015).

Os métodos de detecções de infecções recentes são variados no mundo, os quais incluem estudos de coorte, modelagem de medidas transversais de prevalência e modelos usando ensaios laboratoriais na busca de biomarcadores (UNAIDS, 2015).

Nos Estados Unidos e em alguns países europeus a metodologia aplicada consiste na busca de anticorpos presentes na soroconversão baseados na concentração, isotipo e avidéz produzidos pelo vírus. Por um algoritmo que usa dados da quantificação de linfócitos TCD4 ($\text{TCD4} \geq 200$ células/ μl), histórico negativo de desenvolvimento de aids, uso de antirretroviral e determinação da soroconversão, é possível a classificação do diagnóstico como infecção recente (MARINDA, 2010). Este método de estimar a incidência recente de infecção por HIV é denominado por RITA (Recent Infection Testing Algorithm – Algoritmo de Teste de Infecção Recente) (WHO, UNAIDS, 2014).

No Brasil, a estimativa da IRH se baseia no uso do banco de dados SISCEL (Sistema de Controle de Exames Laboratoriais) do Ministério da Saúde, o qual não inclui o setor privado de diagnóstico. Esta estimativa é calculada com o uso da quantificação de linfócitos TCD4 por um modelo de projeção linear, catalogada separadamente para homens e mulheres (LODI, 2011). Os resultados mostram que em 2013 de 30 a 35% das pessoas são diagnosticadas no primeiro ano de infecção. Em 2013 foi estimado que a taxa de incidência de casos novos era de 38,7 para cada 100.000 habitantes, 16,6 para cada 100.000 mulheres e 27,4 para cada 100.000 homens. Estima-se que haja 48.000 novas infecções por ano no Brasil, dos quais 32% tem sua quantificação de linfócitos TCD4 realizadas no primeiro ano de infecção. (UNAIDS, 2015).

O último estudo realizado na cidade de Santos de IRH foi por uso de amostras congeladas entre os anos de 1996 e 1999 que foram analisadas pelo método de ensaio Detuned STARHS (Serological Testing Algorithm for Recent HIV Seroconversion) o qual utiliza o princípio imunoenzimático (ELISA) com alta sensibilidade para detectar baixas quantidades de anticorpos contra o vírus HIV-1 no período de soroconversão, observou que 10,3% das amostras analisadas ($n=350$) indicavam ser de pacientes com IRH e com uma incidência 2% de pessoas ao ano. A soroincidência foi maior entre os homens (2,7%) do que entre as mulheres (1,2%) (ALVES, 2003).

Seu ciclo de replicação é bem definido, apresentando tropismo por células que apresente o receptor CD4. Várias células do sistema imune apresentam este receptor, porém seu maior tropismo e ciclo replicativo ocorre nos linfócitos TCD4,

conhecido também por linfócito Helper. Seu ciclo pode ser classificado por fusão à célula hospedeira, liberação do capsídeo, transcrição reversa do material genérico, integração ao genoma hospedeiro, síntese de proteínas e material genético, liberação viral da célula hospedeira e maturação (CHERPANOV, 2012). Por ocasionar a morte da célula hospedeira por piroptose e apoptose (DOITSH, 2014), a destruição celular leva a um declínio da população de linfócitos TCD4 e, por conseguinte, aumento de cópias virais no indivíduo portador da doença (CHERPANOV, 2012) – Figura 1.

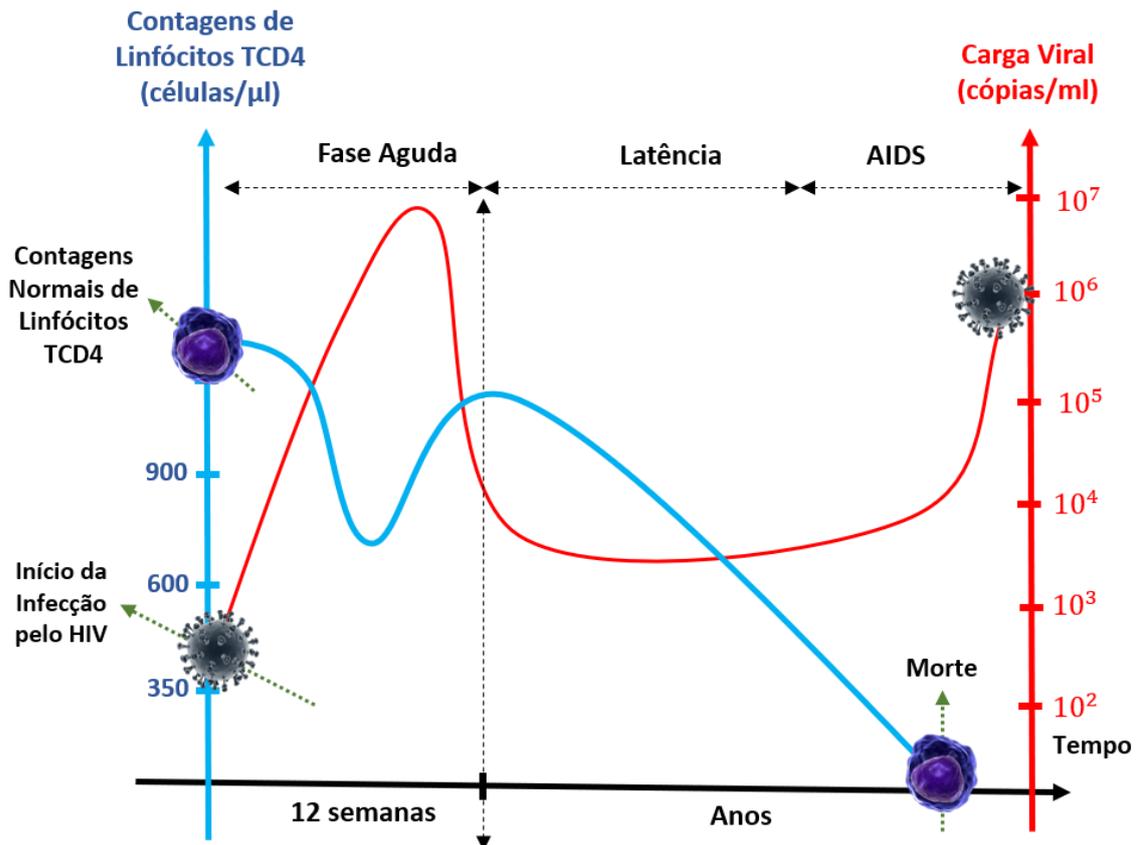


Figura 1 – Percurso Natural do Vírus HIV e das Contagens dos Linfócitos TCD4 nas Pessoas que Vivem com HIV sem TARV.

Desta forma, a quantificação tanto dos linfócitos TCD4 como a quantificação da carga viral, tornam-se importantes fatores de monitoramento e prognóstico das pessoas infectadas HIV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Este declínio de linfócitos TCD4 acarreta numa quantificação inferior a quantificação da população de linfócitos TCD8, também conhecido por supressor, ao longo do ciclo replicativo do vírus. A normalidade encontrada na população sadia destes linfócitos, sem a infecção do HIV, é apresentar uma população de linfócitos TCD4 com valor igual ou superior a população de linfócitos TCD8. Este declínio de linfócitos TCD4 pode levar a pessoa que vive com HIV a uma imunodepressão que

pode proporcionar infecções oportunistas, denominada de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida ou pela sigla AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) (MOHAN, 2011; DUNKELBERGER, 2009).

As células T Duplo Negativas (CD45+CD3+CD4-CD8-) e Duplo Positivas (CD45+CD3+CD4+CD8+) são precursoras no desenvolvimento das células T CD4 e T CD8 no timo. Alterações nas células T Duplo Negativas (CD45+CD3+CD4-CD8-) do sistema imunológico têm sido relacionadas a infecções parasitárias (GOLLOB, 2008), doenças autoimunes (TARBOX, 2015), doenças infecciosas (MARTINA, 2014; SANG-GYUNG, 1999), em transplantes (JUVET, 2012) e na infecção pelo HIV (LIANG, 2013), na diminuição de linfócitos TCD4 frente a infecção pelo HIV (LIANG, 2013) e na supressão virológica na terapia antirretroviral. Já as células T Duplo Positivas (CD45+CD3+CD4+CD8+) têm sido descritas com ação citotóxica e supressiva em algumas doenças, como as infecções e no câncer. Além das quantificações usuais das células TCD4 e TCD8, a compreensão de outras células, como suas precursoras, podem proporcionar terapias específicas ou ter um prognóstico em diferentes estágios das doenças, especialmente em pessoas que vivem com HIV (DEMASTER, 2016).

A determinação da carga viral do vírus HIV-1, ou seja, a quantidade de cópias circulante na corrente sanguínea, é o principal recurso tanto para o prognóstico da doença quanto para o acompanhamento da eficácia do tratamento antirretroviral. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

A infecção pelo HIV causa num período de 4 semanas, logo após a soroconversão, um quadro clínico caracterizado por Infecção Aguda. Neste período ocorrem bilhões de replicações virais alcançando níveis elevados de viremia, o que faz com que a pessoa infectada seja altamente infectante na transmissão da doença. A infecção viral é acompanhada por um quadro clínico característico de uma infecção aguda viral, conhecido por Síndrome Retroviral Aguda (SRV). Clinicamente o portador apresenta nesse período sintomas como náuseas, vômitos, diarreia, perda de peso e úlceras orais podem estar presentes. Cefaleia e dores oculares são as manifestações neurológicas mais comuns, podendo ocorrer meningite asséptica, neurite sensitiva ou motora, paralisia do nervo facial ou a síndrome de Guillan-Barré (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

3. Barreiras do Status Sorológico

O conhecimento do status sorológico para a presença do HIV constitui uma das barreiras a serem consideradas no enfrentamento da doença. Existem diversos fatores que levam a recusa das pessoas ao conhecimento do seu status sorológico, como ser idoso, ser da raça branca, ser do sexo feminino, apresentar renda elevada, ser casado, por acreditarem que não fazem parte de grupos vulneráveis ou pela recusa em saber que estão infectados. (BROWN, 2008; CHRISTOPOULOS, 2010; PISCULLI, 2010; WHO, 2017)

A extensão de programas móveis de testagem, como relatado em estudos na Tanzânia, um país caracterizado por uma epidemia generalizada, com 1,4 milhões de pessoas vivendo com HIV e com 54.000 casos novos de infecção (UNAIDS, 2015), constitui como estratégia, a proximidade em locais de clientes que sejam novos ou já façam parte de grupos vulneráveis e que estejam e aumento de exposição em locais de poucos recursos (OSTERMANN, 2011).

As barreiras e os incentivos que conduzem a testagem sorológica, devem ser incorporados às estratégias no enfrentamento da epidemia. Os grupos em situação de vulnerabilidade requerem aplicações que permitam o diagnóstico precoce levando em consideração as características de cada população. Homens que fazem sexo com homens apresentam baixa taxa de testagem no Brasil. O estudo de Gonçalves e colaboradores realizado em Fortaleza, no Ceará, em 391 homens que relataram ter praticado sexo com outro homem nos últimos 6 meses da pesquisa, constatou a presença de incentivos e barreiras para a testagem. Os incentivos observados baseavam-se na certeza de não estarem infectados (34,1%) e pelo acesso a campanha nacional do Fique Sabendo (34%). As barreiras observadas foram a confiança nos parceiros (21%) e o medo da discriminação para a positividade da infecção (20,3%) (GONÇALVES, 2016).

Homens que fazem sexo com homens e que se auto intitulam como heterossexuais, constituem um grupo que busca tardiamente o conhecimento do estado sorológico. Um estudo realizado no nordeste brasileiro com 1.056 homens infectado pelo HIV, dos quais 543 se auto declaram como heterossexuais. A presença do comprometimento imunológico ($CD4 < 350 \text{ cells/mm}^3$) foi detectado pela maioria dos participantes (69,8%), o que caracteriza uma infecção crônica pelo agravo de destruição de linfócitos TCD4. A confirmação da prática sexual com o mesmo sexo foi reportada por 47,5% destes participantes. Estes dados demonstram que a infecção

concentrada no Brasil faz com que o direcionamento à testagem sorológica se limita a pessoas de grupos vulneráveis ou que apresentem aids, ou seja, baseada no risco. Novas estratégias devem considerar este paradigma e não ignorarem comportamentos tradicionais que podem ser associados a um risco aumentado de transmissão (MACCARTHY, 2016).

A aproximação de homens para o conhecimento do estado sorológico pode ser conduzida pela inclusão do homem no aconselhamento e testagem pré-natal. Um estudo realizado em Nairóbi, capital do Quênia, com 1.993 gestantes, as quais foram convidadas a retornar com seus parceiros para a testagem sorológica, apenas 313 parceiros compareceram para a testagem. O estudo mostrou a baixa testagem anterior entre homens (14%), assim como a preferência pela testagem em locais específicos para a identificação do vírus (75%) o que proporciona como recurso de inclusão masculina no acompanhamento pré-natal permitindo benefícios para ambos parceiros e para a criança (KATZ, 2009). Outras estratégias para a prevenção de infecção masculina consistem em circuncisão médica, testagem para o HIV e uso consistente de preservativos. Embora outras estratégias devam considerar a possibilidade de não haver associação entre o uso de preservativos e a testagem sorológica, conforme estudo realizado em Soweto na África do Sul. Este estudo foi conduzido em 1.539 homens entre 18 e 23 anos de idade. Verificou-se que 71% dos homens não haviam realizado testagem sorológica, 44% faziam pouco uso de preservativos e não encontraram associação entre ambos fatores (MHLONGO, 2013).

Outro grupo vulnerável que enfrenta barreiras no conhecimento do estado sorológico corresponde às trabalhadoras do sexo. Este grupo está entre os mais marginalizados e estigmatizados no mundo. A troca consensual de sexo por pagamento em dinheiro expõe estas pessoas a situações de violência sexual sem uso de preservativos, e conseqüentemente a exposição ao HIV. O tráfico de pessoas para esta finalidade, além de violar os direitos humanos, também deixa estas pessoas em situação de vulnerabilidade à infecção. Medidas para eliminar a violência sexual, bem como o tráfico de trabalhadores de sexo, maior acesso aos serviços de aconselhamento e diagnóstico sorológico, suporte social, constituem medidas preventivas no combate à doença (SURRETT, 2014).

O despreparo dos profissionais no aconselhamento para a testagem do estado sorológico são dificuldades nesta complexidade do HIV/aids. Um estudo exploratório de natureza qualitativa em três gestantes no puerpério realizado em Salvador, estado da Bahia, demonstrou este despreparo. As gestantes relataram não

serem informadas da importância e consequências para elas e para suas crianças na confirmação de infecção pelo HIV. Questões como a dor, fragilidade emocional por ocasião do parto, podem criar barreiras na aplicação do aconselhamento, assim como uma formação profissional mais clínica da equipe, corroboram para esta fragilidade que envolvem a possibilidade da transmissão vertical e uma nova condição para a família (CARNEIRO, 2010).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza que a comunidade deverá oferecer recursos que permita determinar o estado sorológico para a presença do HIV. Estes recursos deverão ser oferecidos a todos que apresentem sinais ou sintomas da doença, ou que tenham sido expostos a alguma forma de infecção, assim como o aconselhamento para permitir a compreensão do estado que será informado e o beneficiem do acesso aos antirretrovirais (WHO, 2003). O aconselhamento deve permitir a educação e informação em saúde, confidencialidade, tempo de resposta, e promover a quebra de barreiras que resultem na recusa ao conhecimento do estado sorológico (JOORE, 2016; KWAPONG, 2014; MEREMO, 2016).

4. Protocolo de Tratamento Antirretroviral

O tratamento antirretroviral (TARV) apresenta drogas atuantes em todas as fases de replicação do vírus. Os antirretrovirais são adotados conforme a faixa etária e outras condições, como a gravidez ou a conduta profilática. Para o tratamento antirretroviral (TARV) o Ministério da Saúde determina as diretrizes terapêuticas para pessoas que vivem com HIV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

As infecções mais frequentes que acometem a pessoas infectadas enquanto a contagem de linfócitos TCD4 for superior à 350 células/mm³ são geralmente bacterianas, como infecções respiratórias ou mesmo tuberculose (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Já com o aparecimento de infecções oportunistas e neoplasias é determinante para caracterizar a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Infecções como pneumocistose, neurotoxoplasmose, tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus. Dentre as neoplasias mais comuns destacam-se o sarcoma de Kaposi, linfoma não Hodgkin e câncer de colo uterino em mulheres jovens. Estas condições podem sinalizar que a contagem de linfócitos TCD4 esteja abaixo de 200 células/mm³ (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Segundo protocolo do Ministério da Saúde do Brasil, o tratamento antirretroviral deve ser iniciado independentemente da contagem de linfócitos TCD4 na perspectiva de romper a cadeia de transmissão (WHO, 2019). No protocolo anterior, o início do TARV era determinado quando as contagens de linfócitos TCD4 fossem inferiores ou iguais à 500 células/mm³. Em pessoas com contagem de linfócitos TCD4 superior à 500 células/mm³, o TARV deveria ser iniciado nas condições em que a pessoa vivendo com HIV apresentasse neoplasias não definidoras de AIDS, doenças cardiovasculares, coinfeção por HCV e carga viral com contagem superior à 100.000 cópias/ml. Ainda neste protocolo anterior, também deveria iniciar o TARV quando não fosse possível efetuar as contagens de linfócitos TCD4. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

A solicitação conforme o Protocolo de Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde de 2013, refere-se à solicitação dos exames laboratoriais de contagem de linfócitos TCD4 e TCD8 seja a cada 6 meses quando os linfócitos estiverem inferiores a 350 células/mm³ em uso de ARVs e assintomáticos. Não solicitar exames de contagens de linfócitos quando estes foram superiores a 350 células/mm³. Entretanto, se apresentarem falha virológica, algum evento clínico ou interromperem o uso do ARV, a solicitação deve ser solicitada a cada 6 meses independentemente do valor de linfócitos TCD4 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

O esquema de antirretrovirais preconizados para o início do tratamento no Brasil em adultos é pela terapia combinada de dois inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos/nucleotídeos (ITRN/ITRNt) e um inibidor de integrase (II), constituído pelas drogas Lamivudina (3TC) e Tenofovir (TDF) pertencentes à classe dos ITRN/ITRNt e o Dolutegravir (DTG) da classe dos II. Este esquema de antirretrovirais também é conhecido por esquema 2 em 1 (2x1), pois há a dispensação de 2 drogas formuladas em um só comprimido, a Lamivudina com o Tenofovir. Logo a pessoa que vive com HIV usar o esquema 2x1 em um comprimido e outro comprimido para o Dolutegravir. No caso de coinfeções ou período gestacional, outros esquemas alternativos podem ser adotados, assim como no caso de resistências detectadas ao longo da terapia (MS, 2018).

Nos esquemas alternativos encontramos uma as formulações dos antirretrovirais Tenofovir, Lamivudina e Efavirenz em um único comprimido, com a denominação de 3 em 1 (3x1), ou seja, 3 drogas antirretrovirais em um único comprimido para dispensação (MS, 2018).

5. Políticas de Enfrentamento da Epidemia do HIV

As políticas de enfrentamento atuais da epidemia do vírus HIV-1 são bastante heterogêneas no mundo devido as diversas diferenças de âmbitos sociais, políticas, culturais e econômicas de cada país. Este enfrentamento passou por diferentes posições no âmbito mundial, baseado também pela efetividade na redução da incidência de novos casos de pelo vírus em estudos científicos (UNITED NATIONS, 2016).

Um importante marco neste enfrentamento da epidemia mundial ocorreu em 1994. Neste ano firmou-se um compromisso global na primeira Declaração de Paris intitulada Paris AIDS Summit, realizada pelo governo francês e pela Organização Mundial da Saúde em que 42 países participaram. Esta declaração tinha como importante iniciativa proporcionar que pessoas que viviam com o HIV ou com aids estivessem mais envolvidas em políticas de combate e prevenção regionais, nacionais e globais de HIV/AIDS (ARILHA, 1998).

Duas décadas depois desta declaração, em 1 de dezembro (Dia Mundial de Combate à AIDS) em um novo encontro realizado novamente em Paris, prefeitos de diversas partes do mundo assinaram a Declaração de Paris de 2014. Neste encontro buscou-se implementar as diretrizes determinadas pela UNAIDS em outubro daquele mesmo ano intitulada por meta 90-90-90 (UNAIDS, 2014).

6. META 90-90-90

A Meta 90-90-90 vem substituir as diretrizes anteriores no enfrentamento do vírus HIV-1 (UNAIDS, 2014), as quais indicavam apenas o tratamento antirretroviral quando as contagens de linfócitos TCD4 atingissem o intervalo de contagem de 350 a 500 células por μl de sangue (WHO, 2013). Estudos realizados no período desta diretriz, demonstraram que o tratamento iniciado precocemente determinava uma redução nos casos de aids e na incidência da tuberculose (GRINSZTEJN, 2014). Neste espectro imunológico, a incidência de aids nas pessoas que vivem com HIV era reduzida, porém, este declínio gradativo da população dos linfócitos TCD4 permitia a existência constante da replicação viral, tornando o portador do vírus em um potencial transmissor da doença. A replicação viral por muito tempo pode ocasionar mutações no vírus deixando-o mais resistente ao tratamento preconizado (ALLEN, 2008), assim

como o declínio das contagens de linfócitos TCD4, pode não atingir o reestabelecimento após o TARV (GAARDBO, 2012).

Neste cenário anterior a meta em que o TARV se iniciava tardiamente, estudos randomizados e controlados demonstraram que a terapia de antirretrovirais proporcionava substancial efeito na incidência de novos casos de infecção pelo vírus HIV-1, principalmente quando iniciados precocemente. Verificou-se que a supressão virológica impactaria na transmissibilidade do vírus, como observado em casais sorodiscordantes, ou seja, em que apenas um apresenta infecção (UNAIDS, 2014).

A Meta 90-90-90 fundamentou inicialmente com o estudo Prevention Trials Network 052 (HPTN 052) e posteriormente, novos estudos como os PARTNERS1, PARTNERS2 e o Opposites Attract corroboraram para as diretrizes empregadas atualmente.

A redução a taxas de transmissibilidade do HIV próximas de zero demonstrou que a supressão da replicação virológica está ligada diretamente com a redução da incidência da doença (KARIM, 2011; TANSER, 2013; MONTANER, 2014).

Análises prospectivas do uso de antirretrovirais precocemente em casais sorodiscordantes, demonstraram haver um custo-efetividade bastante significativo em benefícios econômicos para a saúde pública (WALENSKY, 2013).

Desta forma, a meta 90-90-90, mediante as evidências científicas do tratamento precoce das pessoas que vivem com HIV, estabelece que em todas as nações até o ano de 2020, seja alcançado pela 1ª DIRETRIZ o diagnóstico de 90% das pessoas portadoras do vírus HIV-1 e que, destes, pela 2ª DIRETRIZ, que 90% façam uso do tratamento antirretroviral, e que pela 3ª DIRETRIZ, resulte no alcance de 90% desta população em TARV com supressão virológica até o ano de 2020 (UNAIDS, 2014).

Com isso, a Declaração de Paris de 2014, reforça a meta 90-90-90 com o objetivo de que os registros de novos casos sejam abaixo de 200.000 notificações no ano de 2030 no mundo. Esta declaração reconhece que cada cidade apresenta características próprias de infraestrutura, questões sociais e formas de prevenção para o enfrentamento da epidemia (THE LANCET, 2015).

6.1 A Transmissibilidade do HIV Sob Supressão Viroológica

A Organização Mundial da Saúde preconiza importantes condutas no enfrentamento da epidemia com ações de trabalho e apoio com o acesso a terapia antirretroviral e ao monitoramento da carga viral como uma prevenção primária (WHO, 2019).

Diversos fatores contribuem para a transmissibilidade do HIV pela via sexual, como as infecções recentes, coinfeções, fenótipos do vírus, alta viremia e outras características da própria pessoa vulnerável à infecção. O desconhecimento do estado sorológico é mais um fator agravante, pois proporciona valores elevados de viremia nas secreções sexuais, o que favorece as altas taxas de infecções (HOLLINGSWORTH, 2015; GOPALAPPA, 2016).

Pessoas com estados sorológicos diferentes para a infecção do HIV, possibilitam uma relação sorodiscordante. O desconhecimento do estado sorológico nestas relações determina a maior taxa de transmissão do HIV (ZHENG, 2018; LI, 2019).

As recomendações da OMS passaram por mudanças conforme os estudos clínicos avançam. A recomendação preconizada desde 2015, determina o início imediato do TARV, substituindo a recomendação anterior de 2012 de iniciar o tratamento em intervalos específicos de contagens de linfócitos TCD4 (350 a 500 células/ μ l) (WHO, 2019).

A supressão virológica é, por definição da Organização Mundial da Saúde, uma capacidade de manter as contagens de cópias virais abaixo do limite (threshold) mínimo de detecção por uma metodologia de rastreamento de RNA. A supressão virológica impede o avanço da doença, a transmissibilidade e implicações como o surgimento de resistência aos antirretrovirais por mutações no HIV (WHO, 2016).

As recomendações atuais da OMS citam três importantes estudos clínicos para as recomendações para impedir a transmissibilidade e controle da epidemia. O desenho metodológico e os resultados destes três estudos, o HPTN 052, o PARTNERS e o Opposites Attract são descritos a seguir.

6.2 Estudos de Transmissibilidade do HIV em Casais Sorodiscordantes

6.2.1 Estudo HPTN 052

O HPTN 052 foi um estudo de coorte multicêntrico de dois braços realizados pelo HIV Prevention Trials Network, a qual atua em pesquisas clínicas para a prevenção de infecções pelo HIV. Seu centro de operações é sediado nos Estados Unidos com colaboração do Departamento de Doenças Infecciosas e Epidemiológicas do Imperial College London da Inglaterra. O estudo foi realizado avaliando a transmissibilidade do HIV em casais heterossexuais (97%) sorodiscordantes em 13 clínicas de 9 países. A porcentagem dos casais envolvidos no estudo foi de 54% dos casais localizados na África (Gaborone em Botswana; Kisumu no Kenya; Lilongwe e Blantyre em Malawi; Johannesburg e Soweto na África do Sul; Harare no Zimbabwe), 30% eram da Ásia (Pune e Chennai na Índia; Chiang Mai na Tailândia) e 16% eram da América do Norte e do Sul (Boston nos Estados Unidos e Rio de Janeiro no Brasil). Um dos braços do estudo foi designado à terapia precoce (n=886) e o outro braço do estudo foi designado à terapia tardia (n=877). A média de idade era de 49 anos de idade entre os participantes. Um projeto piloto foi iniciado em 2005 e as inscrições dos casais se deram do ano de 2007 ao ano de 2010. A elegibilidade do estudo, além da sorodiscordância para o HIV entre os casais, também consistia em quantificações para os linfócitos TCD4 em valores entre 350 e 550 células/ μ l e estar em tratamento antirretroviral. O limite de supressão virológica para a presença de carga viral na corrente sanguínea consistia em valores < 400 cópias/ml (COHEN, 2011).

Os resultados encontrados no estudo HPTN 052 demonstraram 89% de redução no número de transmissões no braço que iniciou o tratamento precocemente, baseado na diminuição do HIV-1 nas secreções vaginais. As maiores transmissões (82%) ocorreram na África, por ser o local com maior número de casais envolvidos no estudo, como também por ter sido reportado valores elevados de cargas virais entre os parceiros que viviam com HIV. A terapia antiretroviral iniciada precocemente demonstrou uma redução relativa de 41% eventos clínicos associados à doença. A diferença entre os dois braços do estudo também apontou para o grupo de terapia tardia a incidência de tuberculose extrapulmonares, especialmente na Índia. Houve 28 transmissões ligadas aos casais, sendo 1 delas no grupo que iniciou o tratamento precocemente (COHEN, 2011).

Os autores reconhecem limitações do estudo, como a observação de casais estáveis que não representam uma população com maiores diversidades comportamentais. Houve o aconselhamento no uso de preservativos, o que pode ter contribuído para valores subestimados de infecções. Foram utilizadas drogas profiláticas para a diminuições de infecções de micobactérias, o que pode ter produzido redução dos efeitos das drogas antirretrovirais, além de não ter havido a investigação filogenética do vírus no parceiro com soroconversão, o que determinaria a ligação direta da transmissão entre o casal (COHEN, 2011).

6.2.2 PARTNERS STUDY

O estudo PARTNER foi um estudo de coorte observacional internacional multicêntrico coordenado pela University College London (UCL) e pelo Copenhagen HIV Programme (CHIP) que avaliou a transmissibilidade do HIV entre casais sorodiscordantes na prática sexual sem o uso de preservativos, em que o parceiro ou a parceira estivesse em tratamento antirretroviral com supressão virológica. O estudo envolveu 75 clínicas de 14 países europeus no recrutamento de 888 casais sorodiscordantes para o HIV, sendo 548 heterossexuais e 340 homossexuais. A pesquisa foi realizada em duas fases: na primeira fase, denominada de PARTNER1, a qual acompanhou entre os anos 2010 aos anos 2014 casais heterossexuais e homossexuais nos critérios anteriormente mencionados, a transmissibilidade do HIV; na segunda fase, denominada de PARTNER2, houve uma extensão do projeto para o acompanhamento de casais homossexuais até o ano de 2018. A idade média era de 40 anos para o parceiro que vivia com HIV e 37 anos para o outro. A etnicidade consistia em brancos (88%), negros (1%), asiáticos (2%) e outras etnias (9%) com predomínio de maior escolaridade entre os participantes (ensino médio ou universitário, 57%) (RODGER, 2018; RODGER, 2019).

Durante o acompanhamento dos casais foram aplicados questionários relacionados ao comportamento sexual, teste sorológico para o HIV no parceiro ou parceira com status negativo e quantificação da carga viral naqueles que vivem com o HIV. Os limites de supressão virológica para o HIV foram inicialmente declarados no projeto em valores < 50 cópias/ml em sangue periférico, entretanto, a publicação posterior elevou este limite para < 200 cópias/ml em sangue periférico. Análises filogenéticas dos vírus foram realizadas nos casos de soroconversão no casal em que ocorria a soroconversão do parceiro para se detectar a relação da transmissão. A

elegibilidade no acompanhamento do estudo incluía sexo desprotegido sem o uso de profilaxia pós exposição (PEP) ou pré-exposição (PrEP) (RODGER, 2019).

Os resultados relataram 76088 sexo anal sem proteção entre os casais. Homens sem a infecção pelo HIV (n=288 – 37 %) reportaram sexo desprotegido com outras pessoas. Houve uma aderência ao tratamento antirretroviral de 98% durante o estudo, com 97% de supressão virológica para o limite de < 50 cópias/ml e 99 % de supressão virológica para o limite de < 200 cópias/ml dos parceiros que viviam com HIV. A porcentagem das contagens de linfócitos TCD4 que apresentaram valores superiores à 350 células/ μ l foi de 93% nos parceiros que viviam com HIV. A presença de infecções transmissíveis como sífilis (27% para parceiro com HIV e 24% para parceiro com status negativo), gonorreia (9% para clamídia), herpes e outras, foram evidenciadas ao longo do estudo (RODGER, 2019).

Houve 15 infecções pelo HIV, porém não havia ligação filogenética entre o vírus do parceiro. Não houve transmissão do HIV entre os casais sob os critérios desta pesquisa. Esta pesquisa apontou a primeira avaliação de transmissibilidade em casais homossexuais sorodiscordantes com sexo desprotegido sob tratamento antirretroviral em supressão virológica. Os autores deste estudo reforçaram o apoio à campanha de “U = U” (Undetectable = Untransmittable), a qual preconiza que a intransmissibilidade do HIV na supressão virológica, e os benefícios no diagnóstico precoce tratamento adequados (RODGER, 2019).

6.2.3 OPPOSITES ATTRACT

O estudo Opposites Attract foi um estudo de coorte observacional prospectivo longitudinal conduzido pelo Instituto Kirby da Universidade de New South Wales da Austrália entre os anos de 2012 e 2016. O objetivo deste estudo foi determinar a transmissibilidade do vírus HIV em casais sorodiscordantes homossexuais, estando o parceiro que vive com HIV em tratamento antirretroviral. O estudo acompanhou 358 casais distribuídos nas cidades de Sidney na Austrália (n=153), Rio de Janeiro no Brasil (n=93) e Bangkok na Tailândia (n=97). A média de idade dos participantes era de 34 anos de idade (\pm 10 anos). A orientação sexual dos casais era predominantemente de declarados gays (94%), seguidos de bissexuais (5%) e de outras orientações (1%). A maioria apresentava formação universitária (49%) ou até o ensino médio completo (30%). As etnias dos participantes eram de caucasianos (49%), asiáticos (34%), negros (5%), indígenas (1%) e outras etnias miscigenadas

(12%). Todas as características sócio/demográficas foram estatisticamente significativas ($p < 0,0001$). O acompanhamento foi realizado por pelo menos uma vez em 343 casais que incluía questionários distintos direcionados às práticas sexuais dos parceiros sem a infecção e nos que viviam com HIV, coleta de amostras para a quantificação das cargas virais dos parceiros com a infecção pelo HIV e testagem sorológica dos parceiros sem a infecção. Caso o parceiro sem a infecção para o HIV apresentasse soroconversão, amostras seriam colhidas e armazenadas para a comparação filogenética dos vírus entre o casal. O acompanhamento foi realizado com ao menos uma visita dos casais, porém com intervalos variados entre os três centros pesquisados. A supressão virológica adotada neste estudo foi de quantificações de cargas virais inferiores a 200 cópias/ml no sangue periférico (BAVINTON, 2018; UNSW MEDICINE, 2019).

Os resultados do estudo *Opposites Attract* demonstraram que não houve transmissão filogenética do HIV ligada ao parceiro que vive com a infecção. A taxa de transmissão em casais que realizaram sexo anal insertivo foi de zero num total de 12447 atos sexuais no período do estudo sem o uso de Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) estando o parceiro que vive com HIV em supressão virológica. Outras características foram observadas, como o uso de terapias combinadas, as quais aumentaram no decorrer do estudo, e algumas delas só estavam disponíveis anos depois ao início do estudo, como a disponibilização da PrEP no Brasil pela rede pública. As infecções sexualmente transmissíveis também foram reportadas, evidenciando a presença de infecções como sífilis, gonorreia e clamídia, uretrais e retais, predominantemente no parceiro que vive com HIV, embora não tenha contribuído para as transmissões nos casais em que o parceiro referido anteriormente apresentava supressão virológica (BAVINTON, 2018).

O próprio estudo admite diversas limitações, como uma amostragem menor dos casais sorodiscordantes, sendo predominantemente de áreas urbanas e de clínicas de atendimento especializado. Pode ter ocorrido um viés nos dados da pesquisa auto referida, especialmente por períodos entre as visitas de estudo por mais de alguns meses. O número de atos sexuais insertivos sem preservativos pode ter sido subestimado, pois o valor reportado foi obtido pela média, pois alguns participantes realizaram mais de 50 atos. Houve a perda do acompanhamento de 41 casais, pois é possível que nestes casais possam ter ocorrido a transmissão filogenética ligada, o que faz com que o risco de transmissão possa também ser subestimado. Houve demora no recrutamento dos casais, o que elevou o

acompanhamento para mais um ano além do projeto inicial, bem como a necessidade de mais investimentos na continuidade do estudo. O estudo se torna importante por haver apenas uma publicação na população estuda, o estudo PARTNER (BAVINTON, 2018).

Uma nova perspectiva dos dados apresentados pela maioria dos autores do estudo Opposites Attract numa posterior publicação, descrevem que uma pequena parcela dos atos sexuais sem o uso de estratégias de prevenção, como preservativos, terapia PrEP e soroposicionamento, em que para estudo o parceiro sem a infecção pelo HIV pratica o ato insertivo no parceiro que vive com HIV sem o uso preservativo, foram muito baixos. A média total do soroposicionamento foi de 4,7%, sendo mais praticada nos casais tailandeses (10,4%) seguidos pelos casais australianos (4,9%) e brasileiros (1,8%). As outras estratégias como o uso de preservativos e terapia de PrEP também foram observadas no estudo. Os casais tailandeses fizeram uso de preservativos como estratégias preventivas (84,8%), seguidos dos casais brasileiros (63,5%) e australianos (26,2%). Com relação ao uso da PrEP, os casais australianos alcançaram maior porcentagem (68,9%) do que os casais brasileiros (34,7%) e tailandeses (4,7%). Estas diferenças apontadas entre os entre os casais das três localidades do estudo deve considerar questões socioeducativas, conhecimento e atitudes como importantes diferenças no enfrentamento da epidemia do HIV (BAVINTON, 2019).

6.2.4 Estudos em Casais Sorodiscordantes

Importantes estudos clínicos, como O HPTN 052, o PARTNERS e o Opposites Attract, vem corroborando com as recomendações da OMS. Estes estudos observacionais e de intervenções clínicas relacionados a transmissibilidade do HIV em pessoas sob TARV já ocorrem desde a década de 90 do século XX. Conforme a figura 2 a seguir, podemos verificar cronologicamente alguns estudos sobre esta abordagem:

Figura 2 – Linha do tempo dos Principais Estudos de Transmissibilidade do HIV em Casais Sorodiscordantes.

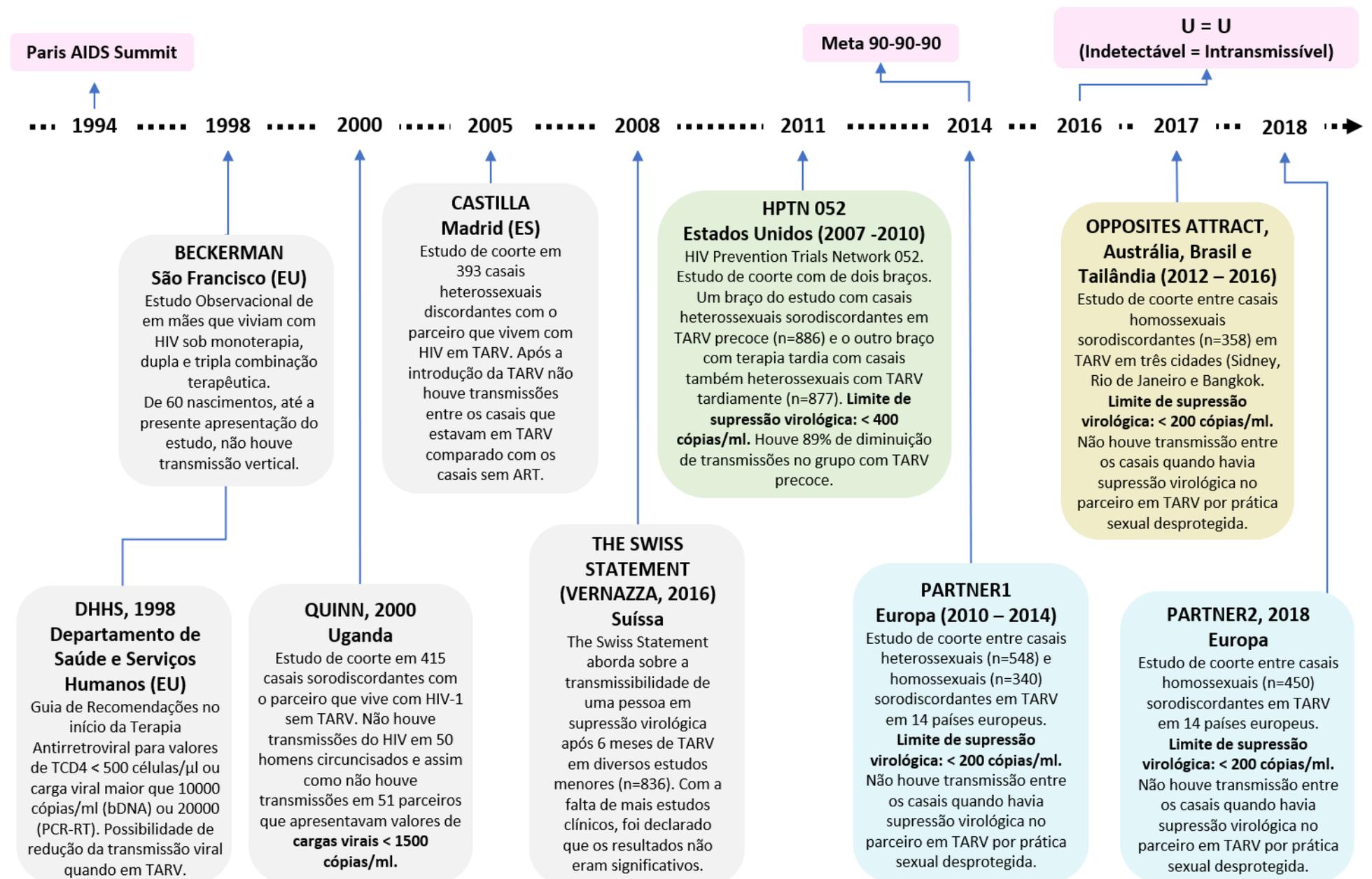


FIGURA 2 – Na linha do tempo demonstrada na figura há datas de forma cronológica apontando para estudos realizados de transmissibilidade entre casais sorodiscordantes (blocos cinzas, verdes, azuis e amarelos) e Declarações com o posicionamento mundial da Organização Mundial da Saúde no enfrentamento da epidemia (blocos rosas). Após 20 anos da primeira declaração no Paris AIDS Summit, em 2014 uma nova e importante preconização vem assegurar melhores condutas para conter a transmissibilidade do vírus. Fundamentada no estudo de casais sorodiscordantes denominado por HPTN 052 publicado em 2011, a OMS preconiza com a Meta 90-90-90 novas condutas para conter a epidemia no ano de 2014. A indetecção do vírus, ou seja, a supressão virológica garantida pelo TARV, tornou-se uma das fundamentais metas de combate ao avanço da infecção pelo HIV no mundo no ano de 2014. Desta data seguiram-se novas publicações, incluindo com casais HSH sorodiscordantes, corroborando com os estudos anteriores sobre a intransmissibilidade sob supressão virológica em TARV. Novas campanhas surgem como o slogan U = U, ou seja, indetectável = intransmissível (Undetectable = Untransmittable) no apoio desta conduta (BECKERMAN, 1998; DHHS, 1998; QUINN, 2000; CASTILLA, 2005; COHEN, 2011; UNAIDS, 2014; VERNAZZA, 2016; BAVINTON, 2018; RODGER, 2019).

A supressão virológica apontada nestes estudos refere-se às amostras sanguíneas, pois há de se considerar que as secreções sexuais como o sêmen, ainda podem conter o vírus HIV e suas partículas. No estudo PARTNER, a presença de RNAs virais no sêmen correspondia a 6% dos pacientes indetectáveis para o HIV na corrente sanguínea em mais de 6 meses de TARV (RODGER, 2019). Com isso, devemos considerar que existe a possibilidade de se encontrar a presença de RNA e DNA viral em secreções genitais (DU, 2016; LI, 2019), entretanto mais estudos devem considerar a infectividade dos vírus nestas amostras.

6.2.5 Início da Terapia Antirretroviral Independentemente dos Valores de Linfócitos TCD4

Desde o início da epidemia do HIV, as instituições de saúde pública buscam o enfretamento da doença traçando estratégias para conter a epidemia e melhorar a saúde das pessoas que vivem com HIV. A complexidade social, política e econômica em que se insere as populações atingidas são de grande importância neste panorama, assim como a garantia do acesso ao tratamento e da sua eficácia. O TARV apresentou um percurso de diferentes abordagens nos anos que se seguiram desde a década de 80 (UNAIDS, 2013). Estudos clínicos foram fundamentais para as preconizações que ao longo da epidemia. Dentre estes, destacam-se os estudos START e TEMPRANO, por apresentaram importantes respostas clínicas no acompanhamento de 3359 pessoas que viviam com HIV sob TARV em contagens superiores a 500 células/ μ l para as células TCD4. A diminuição da morbimortalidade nestas pessoas (LUNDGREN, 2015; DANIEL, 2015), aliada a intransmissibilidade do HIV em supressão virológica demonstrada pelo estudo HPTN 052 entre casais sorodiscordantes (COHEN, 2011), levou a OMS à implementação das recomendações em vigência nos dias atuais para o início imediato do TARV em pessoas que vivem com HIV, independentemente das contagens de linfócitos TCD4 (WHO, 2015).

As recomendações preconizadas atualmente alinham-se às diretrizes da meta 90-90-90 da Declaração de Paris, a qual busca o máximo de tratamento em novos diagnósticos para se atingir a supressão virológica, e com isso, romper a cadeia de transmissão do HIV (UNAIDS, 2014).

As orientações para o tratamento da doença passaram por diferentes preconizações na primeira década da epidemia. Neste período, sem a existência de fundamentação em estudos clínicos randomizados, com o propósito de minimizar os efeitos tóxicos dos antirretrovirais, além do custo elevado das drogas, resistência viral e a acessibilidade, o início do tratamento era postergado na ausência de AIDS (FORD, 2017). Em 2002, ainda sem evidências de estudos, os parâmetros imunológicos tornavam-se determinantes para o início do TARV. Nesta abordagem, a OMS preconiza o início do TARV quando as pessoas que viviam com HIV apresentassem contagens de linfócitos TCD4 abaixo de 200 células/ μ l (WHO, 2002; YENI, 2002) – figura 3.

Após quase uma década, no ano de 2010, dois estudos clínicos proporcionam o conhecimento das consequências do início do TARV em contagens inferiores a 250 células/ μ l. No primeiro estudo clínico randomizado denominado de TRIVACAN, foi observada a resposta do TARV frente ao surgimento de morbimortalidades, em pessoas que vivem com HIV (n=326), quando estes apresentassem diminuições nas contagens de células T CD4 até 250 células/ μ l (n=216). O interrompimento do TARV ocorrera quando as contagens atingiram 350 células/ μ l. Observou-se que após 20 meses, a maior parte do grupo apresentou severas comorbidades quando comparado às pessoas que mantiveram tratamento contínuo (n=110), (DANEL, 2006).

O segundo estudo, denominado de SMART (Strategies for Management of Antiretroviral Therapy) com participantes de 33 países, também utilizou o mesmo método, em que um grupo permanecera em TARV continuamente e ou outro com início do TARV quando ocorresse diminuições nas contagens de linfócitos T CD4 (n=2720) até 250 células/ μ l. Este grupo de início tardio apresentou mais comorbidades quando comparadas com o grupo em tratamento contínuo (n=2752) (EL-SADR, 2006).

Com isso, a OMS publica novas diretrizes no ano de 2010 para o início do TARV em pessoas que viviam com HIV, elevando o threshold em contagens inferiores à 250 para 350 células/ μ l de células T CD4 (WHO, 2010; COHEN, 2011).

Neste cenário, as pesquisas clínicas ainda eram direcionadas para as contagens de linfócitos T CD4 como determinantes na escolha do início do TARV. Entretanto, importantes estudos com outras abordagens metodológicas já estavam em curso, dentre eles o estudo START (LUNDGREN, 2015), o estudo TEMPRANO (DANEL, 2015) e além do estudo HPTN 052, o qual demonstraria a intransmissibilidade do HIV sob supressão virológica (COHEN, 2011). Já no ano de 2011, o OMS reformula suas orientações para um novo threshold para contagens

inferiores a 500 células/ μ l de células T CD4, sustentada por 21 estudos observacionais e 3 estudos clínicos. Os estudos clínicos desta nova diretriz foram o estudo SMART (EL-SADR, 2006), o estudo HPTN 052 (COHEN, 2011) e o estudo de ampla associação genômica (GWAS – Genome-Wide Association Study) ACTG Study A5202, que abordaria as farmacocinéticas de drogas antirretrovirais em associações com polimorfismos de nucleotídeo únicos (SNP – Single Nucleotide Polymorphism), além de relatar resultados de supressão virológica e imunológica (GRANT, 2011; ANGLEMYER, 2014) – figura 3.

Finalmente em 2015 ocorreria a mudança nos conceitos até então preconizados. Da prevenção dos efeitos tóxicos dos antirretrovirais e dos limites nas diminuições das contagens de linfócitos T CD4, dois estudos clínicos e as diretrizes da meta 90-90-90 levariam para a preconização do início do TARV independentemente das contagens habituais das células T CD4. As abordagens em limites inferiores a 500 células/ μ l se tornariam elegíveis até este período por haver baixas taxas de eventos de infecções oportunistas em contagens superiores (DANEL, 2015; LUNDGREN, 2015; WHO, 2015; FORD, 2017).

O estudo clínico randomizado multicontinental denominado START (Strategic Timing of Antiretroviral Therapy) publicado em 2015 foi uma das fundamentações para esta nova conduta. Este estudo realizou o acompanhamento de 4685 pessoas que viviam com HIV por 3 anos em todos os continentes. Com o intuito de observar os riscos e benefícios do início do TARV em pessoas que vivem com HIV com contagens de linfócitos TCD4 superiores a 350 células/ μ l, o estudo categorizou um grupo de início imediato de TARV com valores de quantificações de linfócitos T CD4 superiores a 500 células/ μ l (n=2326) e outro grupo de início de TARV quando as quantificações de linfócitos T CD4 eram inferiores a 350 células/ μ l (n=2359). Observou-se que o TARV no grupo de início imediato em contagens superiores a 500 células/ μ l apresentou melhores benefícios sobre o outro grupo. Já no grupo de início tardio de TARV, em contagens inferiores a 350 células/ μ l, houve maior incidência de complicações de eventos relacionados e não relacionados à AIDS, hospitalizações, infecções bacterianas, incluindo a tuberculose, sarcoma de Kaposi e morte (LUNDGREN, 2015).

Outro estudo clínico randomizado que corrobora com o estudo START, é o estudo do grupo TEMPRANO ANRS 12136. Este estudo foi realizado entre os anos 2008 e 2015, com o mesmo intuito de se verificar os riscos e benefícios do início do TARV em pessoas que vivem com HIV em critérios diferentes aos preconizados pela

OMS. Foram acompanhados 2076 participantes em países do Sul da África (África Subsaariana) por 30 meses. Neste estudo houve a divisão em 4 grupos distintos em que se observou o início tardio e imediato do TARV aliado ao uso da terapia preventiva de isoniazida para a infecção por tuberculose. Os resultados apontaram para menores comorbidades em pessoas que viviam com HIV, sob TARV, em contagens superiores a 500 células/ μ l (DANEL, 2015) – Figura 3.

Desta forma, com posologias mais reduzidas e menores efeitos adversos em novos esquemas terapêuticos dos antirretrovirais, as diretrizes atuais visam o início imediato do tratamento no diagnóstico de infecção pelo HIV. Esta conduta resulta em supressão virológica e por consequência a intransmissibilidade do vírus, evitando-se também o comprometimento do sistema imunológico, com melhores prognósticos e qualidade de vida em pessoas que vivem com HIV (WHO, 2015; KANTERS, 2016) - Figura 3.

Figura 3 - Linha do Tempo das Recomendações do Início do Tratamento Antirretroviral Baseado nas Contagens de Linfócitos TCD4.

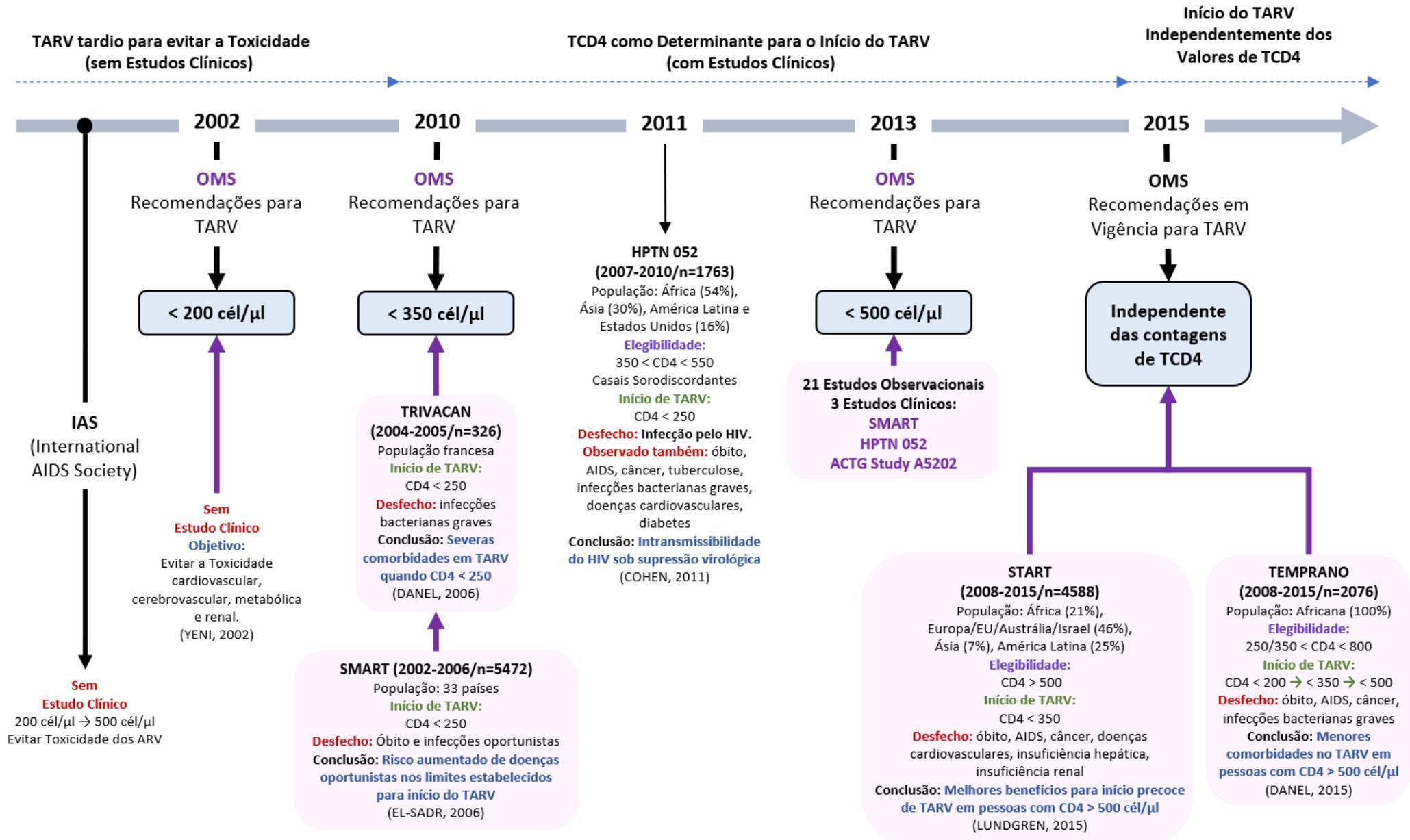


Figura 3 – Na linha cronológica principal horizontal da figura há as datas com importantes preconizações da OMS para o uso dos antirretrovirais. Nos retângulos em azuis há a indicação dos limites de linfócitos TCD4 para o início do TARV. Nos demais textos são descritos os estudos de maior relevância para o threshold adotado de linfócitos TCD4. A cronologia demonstra a fase inicial para condutas para se evitar a toxicidade sem estudos clínicos. Posteriormente, as contagens de linfócitos TCD4 são determinantes na indicação do início do TARV e, finalmente a instituição do início do tratamento independentemente das contagens de linfócitos TCD4.

7. Falha Viroológica

O limite (threshold) preconizado pela OMS que determina a falha virológica é de quantificações de cargas virais superiores a 1000 cópias/ml em sangue periférico, em duas análises consecutivas com intervalo de 3 meses ou num período de 6 meses sob TARV. (WHO, 2016).

O estudo de meta análise realizado por Bezabhe e colaboradores em 2016, demonstrou que a comparação com intervalos ideais de supressão virológica (n= 11 estudos - Cut-Off: < 100 cópias/ml) com limites inferiores para a supressão virológica (n= 31 estudos – Cut-Off: ≥ 100 cópias/ml a ≤ 5000 cópias) apresentavam melhor aderência. Em contrapartida, a taxa de falha virológica aumenta conforme diminuem estes cut-offs. Há um predomínio de estudos observacionais em países desenvolvidos comparados com os países em desenvolvimento, os quais predominam os Ensaio Clínicos Randomizados (BEZABHE, 2016) - Figura 4.

Figura 4 – Limites de Falhas Virológicas Realizados em Estudos de Diferentes Populações com o Cut Off do Indicador de Adesão Ideal aos TARV.

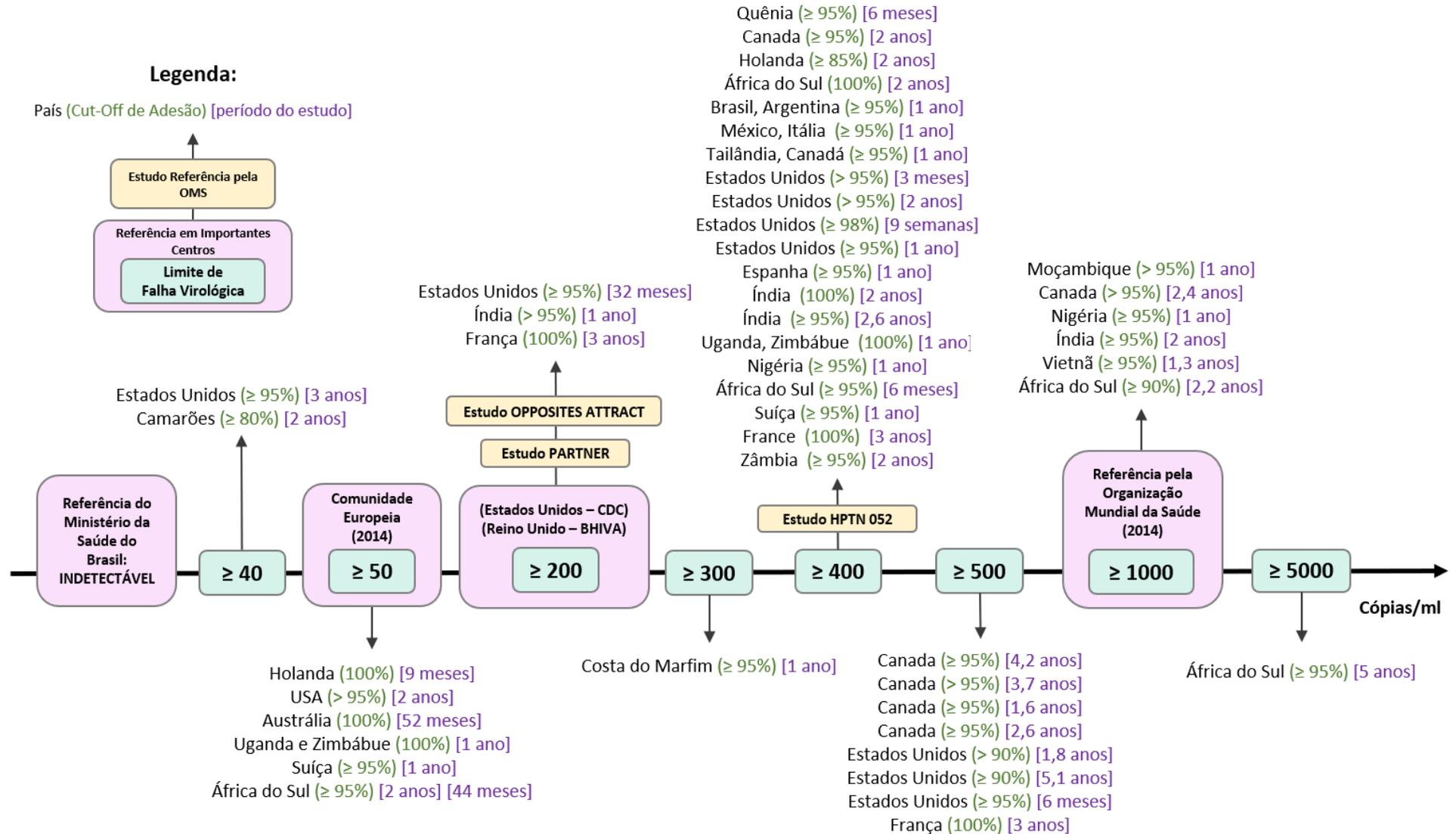


FIGURA 4 - Os limites para falha virológica não apresentam uma padronização nos estudos já realizados e para importantes organizações mundiais, assim como podem não ser os mesmos para a supressão virológica. No esquema pode-se observar os limites de falha virológica dispostos de forma crescente (retângulos em verde). As setas apontam para estudos realizados nos limites de falha virológica indicados nos retângulos de sua origem, em que constam país da pesquisa, limites adotados de adesão aos TARV (Cut-Off) e períodos dos estudos. Nos retângulos amarelos, são indicados importantes estudos de transmissibilidade do HIV entre casais sorodiscordantes. Nos retângulos rosas são descritos os países e comunidades que adotam o limite de falha virológica descrito no retângulo verde em que estão sobrepostos. A OMS apresenta um limite de falha virológica para valores de carga viral maiores que 1000 cópias/ml, no entanto, para se evitar a transmissibilidade entre pessoas sorodiscordantes, sustentados pelos estudos HPTN 052, Partners e Opposites Attract, a preconização dos limites de falha virológica diferem do limite de supressão virológica (< 200 cópia/ml e < 400 cópias/ml). A Comunidade Europeia determina a falha virológica para quantificações superiores a 50 cópias/ml, enquanto os Estados Unidos e o Reino Unido, preconizam valores superiores a 200 cópias/ml. No Brasil, o limite de falha virológica e supressão virológica são os mesmos, e são preconizados pela indetecção de cópias virais no sangue periférico (COHEN, 2011; ECAS, 2014; WHO, 2016; BEZABHE, 2016; MS, 2018; BAVINTON, 2018; CDC, 2019; RODGER, 2019; BHIVA, 2019).

Um fator importante a ser considerado na supressão virológica no uso dos ARVs, consiste na presença da infecção e contínua replicação do HIV nos diferentes tecidos do organismo. Ao considerarmos uma análise de carga viral no sangue periférico, observaremos apenas uma parcela das células TCD4 totais (< 2%). Podemos considerar nesta terapêutica diversos tecidos do organismo, como os pulmões, intestino e cérebro, que podem atuar como reservatórios do vírus, em que a terapêutica aplicada não obtém o sucesso da supressão virológica. A presença de receptores CD4 em outras células do sistema imunológico, como macrófagos e células dendríticas, garantem a infecção nestas células, e por conseguinte, a existência do vírus em seu processo replicativo, mesmo com diferente tropismo. Nestes compartimentos teciduais encontramos o vírus com a infectividade e a replicação ativas, constituindo um local onde a persistência do HIV não atinge o ideal da supressão virológica sob o regime de ARV (WONG, 2016; ROSE, 2018).

Os reservatórios, diferentemente dos mecanismos de latência, apresentam a propriedade de produzirem vírus com potencial de infectividade. Além de células que permitem a replicação do vírus nos tecidos, as drogas utilizadas no TARV não atingem as concentrações terapêuticas nestes locais. Este fato se dá por propriedades farmacocinéticas das drogas diante dos diferentes tecidos e as importantes barreiras, como a barreira hematoencefálica, a barreira hematotesticular e dos transportadores de efluxo de membrana (CORSI, 2016).

No Brasil, a falha virológica é caracterizada quando as quantificações da carga viral do HIV forem detectáveis para qualquer valor após 6 meses do início do tratamento ou por modificação no regime de ARVs. Também é determinada a falha virológica quando houver detecção da carga viral em pessoas que apresentavam resultados indetectáveis anteriormente (MS, 2019).

8. Recuperação Imunológica

As drogas usadas no TARV asseguram a não replicação viral, por mecanismos inibitórios do ciclo replicativo do vírus, impedindo a destruição das células hospedeiras (ZHANG, 2018). Em decorrência do TARV, encontraremos a redução das cópias virais até a sua indetecção na corrente sanguínea e, subsequentemente, a recuperação imunológica pela normalização da contagem das células TCD4. Estas pessoas com recuperação das contagens de linfócitos TCD4 reduzem as taxas de morbimortalidade e são denominadas por responsivas imunologicamente (immunological responders) (SILVA, 2019).

É estimado que metade das pessoas que vivem com HIV que iniciam o TARV não elevem suas contagens de linfócitos TCD4 para valores acima de 500 células/ μ l e que acima de 16% podem não alcançar contagens acima de 200 células/ μ l a longo prazo de tratamento (WILSON, 2013).

A recuperação imunológica nas pessoas responsivas pode ser dividida em 3 fases após o início do TARV (CORBEAU, 2011; KIM, 2015).

Na 1ª fase, que pode durar de 1 a 6 meses, a reconstituição nas contagens de linfócitos TCD4 elevam-se numa taxa aproximada de 20 a 30 células/ μ l/mês. Neste período, justifica-se a maior taxa de elevação por reconstituição dos linfócitos TCD4 dos tecidos linfoides que migram para os compartimentos sanguíneos, favorecidas pela desregulação na expressão de moléculas de adesão destas células nestes órgãos (CORBEAU, 2011; KIM, 2015).

Na 2ª fase, a taxa de reconstituição nas contagens de linfócitos TCD4 é de aproximadamente de 5 a 10 células/ μ l/mês. Esta fase pode durar por 2 anos desde o início do TARV. Ocorre neste período a produção de novas células T na medula e posterior maturação no Timo, além da extensão do aumento da meia vida destas células ao longo do tempo. Este mecanismo não é impeditivo de ocorrer na primeira fase, porém por ser uma produção com uma cinética basal, ficará mais evidente da segunda para a terceira fase (CORBEAU, 2011; KIM, 2015).

Já na 3ª fase, a reconstituição imunológica das contagens de células TCD4 segue a taxa de 2 a 5 células/ μ l/mês. Esta fase é mantida pelos mecanismos basais de proliferação e pela extensão da meia vida destas células como citado anteriormente (CORBEAU, 2011; KIM, 2015).

O estudo de Bishop e colaboradores, demonstrou numa coorte de 10 anos (n=592) que a recuperação imunológica corrobora com a rápida reconstituição nos

primeiros meses e diminui progressivamente até atingir um plateau. A média da recuperação celular de linfócitos TCD4 foi de 34 células/ μ l/mês (3 meses depois do TARV), 17 células/ μ l/mês (1 ano após o TARV), 12 células/ μ l/mês (2 anos após o TARV), 7 células/ μ l/mês (5 anos após o TARV) e 4 células/ μ l/mês (1 anos após o TARV). Foi observado também que valores elevados de cargas virais (> 100000 cópias/ml) apresentam aumento de linfócitos TCD4. Neste estudo também foi observado que baixas contagens de linfócitos TCD4, entretanto este aumento é mais propenso a não ultrapassar valores superiores à 500 células/ μ l (KAUFMANN, 2003; KAUFMANN, 2005; BISHOP, 2016).

No estudo de Ren e colaboradores, observou numa população chinesa (n=2517) dos anos 2006 aos anos 2016, que a mortalidade dos pacientes nos primeiros 6 meses do início do TARV, cerca de 2/3 dos que morreram, eram mais idosos, com estágios clínicos mais avançados de AIDS e com baixos valores de contagens de linfócitos TCD4. Foi observado também que as pessoas que apresentaram um valor basal baixo de contagens de linfócitos TCD4 após 5 anos de início do TARV, apresentaram a mesma expectativa de mortalidade dos pacientes com valores elevados de linfócitos TCD4 após o mesmo período. O estudo também aponta para as diferenças nas drogas usadas nos estudos de coortes anteriores, pois desde 2002 houve mudanças no regime de drogas do TARV. Estas novas drogas proporcionam melhores repostas imunológicas, o que pode criar discrepâncias entre os estudos observacionais na recuperação imunológica nos estudos ao longo do tempo dependendo do regime ARV observado (REN, 2017).

8.1 Pessoas Imunologicamente Não Responsivas

A condição não responsiva à recuperação imunológica tem sido associada a idade, ao sexo, ao estágio comprometimento do sistema imunológico em exposição à infecção pelo vírus HIV até o início do TARV e às particularidades genotípicas do vírus e das pessoas que vivem com HIV (GAARDBO, 2012; COELHO, 2018).

A idade avançada tem sido um fator de prognóstico lento para a recuperação imunológica após o início do TARV, enquanto que em jovens adultos, a idade é mais associada com a falha virológica e imunológica, pois o resultado clínico decorrentes do TARV depende de outros fatores, como a adesão e tolerabilidade (GAARDBO, 2012; COELHO, 2018).

A função tímica também desempenha papel importante na recuperação imunológica. Em pessoas não responsivas é observada baixas contagens de cargas virais, baixa relação TCD4/TCD8, baixas relações de células TCD4 naive/TCD4 de memória (inativas/ativas) e principalmente baixa função tímica. A importância do timo na recuperação imunológica já muito bem reportada nos estudos, e com os não responsivos o ganho de volume do timo é menor do que nas pessoas responsivas imunologicamente. A idade também é associada com a redução da função tímica. Mesmo com a redução da carga viral a baixos níveis, muitas vezes indetectáveis no número de cópias, outros mecanismos ainda não esclarecidos podem contribuir para a linfopenia observada (SILVA, 2019).

Características genéticas da pessoa que vive com HIV podem influenciar na recuperação imunológica após o início do TARV. Estudos demonstram a associação de polimorfismos de genes envolvidos na manutenção e atuação do sistema imunológico (GREENBLATT, 2019).

Polimorfismos no gene que codifica o receptor VDR para a vitamina D têm sido associados na influência de uma melhor resposta frente à infecção (ALVES, 2019). Alterações polimórficas nos genes para a expressão dos receptores de interleucina 7, mais precisamente nas subunidades alpha (IL7RA) também são associados na influência da recuperação imunológica, por ser este um importante componente na promoção do desenvolvimento, proliferação e produção de linfócitos T e B (RESINO, 2019). Variações dos haplogrupos mitocôndrias entre as populações também têm sido associada com a recuperação imunológica e progressão da doença. Determinados genótipos mitocôndrias apresentam maior transporte de elétrons e maior produção de espécies reativas de oxigênio (ROS – Reactive Oxygen Species), o que determinaria nestas pessoas melhor resposta antioxidante sem causar danos severos no sistema imunológico, e conseqüentemente melhores respostas ao TARV frente à infecção (MEDRANO, 2018). Devemos considerar que os inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos (ITRN) apresentam toxicidade mitocondrial e podem contribuir para a diminuição das mitocôndrias e conseqüente mialgia, que é uma reação adversa característica no uso desta classe de antirretrovirais (YOUNG, 2017).

8.2 Controladores De Elite

Uma classe muito especial se destaca na infecção pelo vírus HIV. A classe conhecida como Controladores de Elite também conhecidos por Supressores de Elite, pertencem a um grupo de pessoas com comportamento atípico nesta infecção. Estas pessoas, por características genômicas próprias, do vírus ou uma resposta imunológica diferente dos demais, conseguem manter o controle da replicação viral sem o TARV, proporcionando resultados de cargas virais próximos ou menores do limite mínimo de detecção (< 50 cópias/ml), dependendo da metodologia utilizada, não comprometendo a relação TCD4/TCD8 (WILSON, 2013).

A virulência dos vírus dos controladores de elite é reportada em análises genômicas, fenotípicas, por estímulos de replicação mitogênica em células TCD4 in vitro. Embora haja análises que demonstrem modificações em genes do genoma viral que diminuem sua infectividade e replicação viral, tais mutações são observadas em poucos controladores de elite (GERTLER, 2018). A viremia quando ocorre, pode se elevar em mais de 2 Logs da carga viral. A incidência dos controladores de elite é estimada em menos de 1% das pessoas que vivem com HIV (BLANKSON, 2010; CONZALO-GIL, 2017).

Determinados genótipos dos controladores de elite têm sido associados na progressão da doença. Alguns polimorfismos em alelos de genes que codificam os Complexos de Histocompatibilidade Maior e Menor, MHCII e MHCI subsequentemente, e que estão presentes nas células teciduais e do sistema imunológico inato e adaptativo, mostram-se em estudos de ampla associação genômica (GWAS - Genome-Wide Association Studies) relevantes para a maioria dos controladores de elite. Os polimorfismos nos correceptores de entrada CCR5 e CCR2 dos Linfócitos TCD4 podem conferir resistência aos vírus com tropismo do tipo R5 (JACOBS, 2017; GERTLER, 2018). Entretanto, estas variações polimórficas isoladamente não determinam fatores protetivos aos controladores de elite, pois parte destas pessoas podem apresentar a progressão da doença após um período de tempo. Além destas alterações genômicas encontradas, a produção de interleucinas também apresenta padrões alterados neste grupo em particular, o que faz deste grupo controverso à maioria das pessoas que vivem com HIV. Desta forma, a compreensão do comportamento imunológico e virológico dos controladores de elite podem fornecer futura ações para o enfrentamento da doença (GOMES, 2017; GERTLER, 2018; LANDAIS, 2018).

8.3 Falha Imunológica

A falha imunológica é considerada quando a pessoa que vivem com HIV em TARV apresenta contagens de linfócitos TCD4 abaixo dos valores de referência ou quando há contagens persistentes de linfócitos TCD4 abaixo de 100 células/ μ l (WHO, 2017). Na rede pública do Brasil as contagens de linfócitos TCD4 seguem os valores de referência da empresa americana Becton Dickinson prestadora do serviço licitatório em vigência (Valores Absolutos de TCD4: 410 a 1590 células/ μ l; Porcentagem de TCD4: 31% a 60%; Valores Absolutos de TCD8: 190 a 1140 células/ μ l; Porcentagem de TCD8: 13% a 41%). Contagens inferiores a 350 células/ μ l de linfócitos TCD4 apresentam a obrigatoriedade de notificação compulsória via SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) e priorização de acesso ao atendimento devido as implicações de vulnerabilidade às infecções oportunistas (MS, 2018).

8.4 IRIS - Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune

A reconstituição imunológica após o início do TARV pode ser garantida por reestabelecimento das contagens absolutas de linfócitos TCD4, o que proporciona supressão virológica e melhoras clínicas. Entretanto pode haver um desequilíbrio na complexa relação da imunidade inata e adquirida, predispondo a pessoa que vive com HIV à inflamações agudas ou crônicas. Paradoxalmente, poderá haver uma piora no quadro clínico destas pessoas, o que será caracterizado pela Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (IRIS – Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome), ocorrendo principalmente em pessoas com imunossupressão severa (JOHNSON, 2014; WALKER, 2015).

A IRIS é uma resposta imunológica inflamatória que pode ser classificada como paradoxal, em que os sintomas de infecções oportunistas anteriores já tratadas ressurgem, e a IRIS desmascarada, em que as infecções não diagnosticadas surgem e se evidenciam clinicamente (LANZAFAME, 2016). A incidência pode variar de 3% a 39%, com uma mortalidade de 20% aproximadamente (JOHNSON, 2014; WALKER, 2015). As principais IRIS desmascaradas são relacionadas à manifestações de infecções bacterianas, em especial as micobactérias, incluindo a *m. tuberculosis* e *m. leprae*; infecções virais como os causadores das herpes, das meningoencefalites, hepatites, encefalites; infecções parasitárias como *Toxoplasma sp*, *Leishmania sp* e *Cryptosporidium*; infecções fúngicas como as causadoras de meningites e

linfadenopatias outras infecções podem ser relatadas. Podemos também encontrar a associação da IRIS não relacionadas com patógenos como a síndrome de Guillain-Barré e a artrite reumatoide (WALKER, 2015).

9. Adesão Ao Tratamento Antirretroviral

A Organização Mundial da Saúde define a adesão ao tratamento como sendo um determinante primário para o sucesso terapêutico, especialmente em doenças crônicas como diabetes e a própria infecção pelo HIV (WHO, 2003).

O sucesso do TARV proporcionado pela adesão reduz a morbimortalidade, reestabelece o sistema imunológico e aumentam substancialmente a vida das pessoas que vivem com HIV. A supressão virológica determinada pela mesma adesão também proporciona a redução de novas infecções pelo HIV. A cobertura do TARV, além do acesso às estas drogas, é a principal estratégia da OMS no combate da epidemia (MAI, 2018).

Vários fatores determinam o sucesso da uma aderência, além do acesso aos ARV, como assistência especializada no atendimento, orientação para a compreensão da importância ao tratamento, percepção da doença, equipe multidisciplinar, atenção farmacêutica e monitoramento do TARV pela aderência. Por outro lado, reações adversas às drogas, saúde mental (NEL, 2011), o status socioeconômico, comorbidades, uso de drogas ilícitas, internações, fatores genéticos da pessoa que vive com HIV e resistência viral podem ser barreiras que prejudiquem à adesão ao tratamento (SILVA, 2015; IACOB, 2017; KIM, 2018).

Os métodos empregados para avaliar a aderência aos ARVs podem ser divididos em medidas de análises diretas ou indiretas. As metodologias que avaliam diretamente uma aderência à terapêutica podem incluir a dosagem dos metabólitos gerados das drogas utilizadas durante o tratamento, a observação presencial da tomada das drogas, utilização de dispositivos eletrônicos acoplados aos frascos para registrar a tomada da droga ou mesmo monitoramento remoto por contato telefônico. As metodologias indiretas utilizadas para avaliar a aderência podem utilizar a avaliação clínica, o uso de questionários (self-report), contagens de pílulas em visitas programadas ou pelo tempo de posse e retirada das drogas utilizadas. Essas metodologias apresentam vantagens, desvantagens e variações de aplicabilidade, custo, acurácia, viabilidade, objetividade e vieses (LAM, 2015; BERRA, 2016). Uma

ferramenta muito importante para avaliar a adesão aos TARVs em pessoas que vivem com HIV consiste na quantificação da carga viral (PHILLIPS, 2017).

O estudo de meta análise realizado por Bezabhe e colaboradores apresentado em 2016, numa análise de 43 estudos com 27905 participantes em diferentes populações no mundo, revelou que os baixos intervalos de adesão (80% a 90%) podem ser eficazes na supressão virológica se comparados aos valores de ótima adesão aos TARVs ($\geq 95\%$ à 100%), quando em uso de novas drogas preconizadas. Este e outro estudo anterior de meta análises (ORTEGA, 2011) confirmaram que os diferentes tipos de medidas de aderência, os regimes dos ARV e a população estudada, são associados ao sucesso terapêutico para a supressão virológica. Não houve diferenças estatísticas entre os limites determinados de ótima aderência nestes estudos para a resposta virológica. Entretanto, as metodologias com resultados significativos foram o controle das dispensações por diferenças de datas (O.R. = 0,29 – IC: 0,20 – 0,41) e a contagem de pílulas (O.R. = 0,80 – IC: 0,21 – 3,02) (BEZABHE, 2016).

O estudo de meta-análise de Pednekar e colaboradores, numa análise de 147 publicações científicas de 32 países, avaliou métodos de adesão em terapias com muitas drogas no regime preconizado para 13 doenças. Este estudo constatou que a metodologia mais utilizada foi a aplicação de questionários (self-report) (n=72), seguido do método indireto de PDC (Proportion of Days Covered – Proporções de Dias Cobertos) (n=26) e o método de MPR (Medication Possession Ratio) (n=23). Cerca de 50% dos estudos utilizaram mais de uma metodologia na avaliação da aderência e também evidencia não haver uma padronização no método para as comorbidades estudadas, incluindo para o HIV. Mais estudos podem ajudar na validade e confiabilidade dos métodos empregados para o sucesso terapêutico e proporcionar a supressão virológica (PEDNEKAR, 2019).

A Organização Mundial da Saúde preconiza nas metodologias indiretas o uso de um período de 180 dias de cobertura pelos ARVs. O limite mínimo preconizado pela OMS para a taxa de adesão ideal deve ser de 95%, porém o intervalo de 90% a 95% também é aceito. Taxas de adesão inferiores favorecem a falha virológica (WHO, 2011) – Figura 5.

Figura 5 - Metodologias Usadas em Estudos de Adesão aos TARVs em Populações que Vivem com HIV.

Legenda:

País (Tipo de Estudo - Ano) [período do estudo]
 Ferramenta

Cut-Off de Adesão

- Quênia: (ECR - 2012) [6 meses] CP
- Canadá: (ER - 2011) [4,2 anos] DD
- África do Sul: (ER - 2011) [3,6 anos] DD
- Costa do Marfim: (EP - 2011) [1 ano] DD
- Canadá: (ER - 2010) [2 anos] DD
- África do Sul: (EP - 2010) [5 anos] SR
- Moçambique: (EP - 2008) [1 ano] CP
- Canadá: (EP - 2006) [2,4 anos] DD
- Canadá: (EP - 2005) [3,6 anos] DD
- Canadá: (ECR - 2004) [1 ano] SR
- Argentina e Brasil: (ECR - 2004) [1 ano] SR
- México e Itália: (ECR - 2004) [1 ano] SR
- Tailândia: (ECR - 2004) [1 ano] SR
- Estados Unidos: (EP - 2001) [3 meses] DME
- Estados Unidos: (EP - 2010) [2 anos] DME
- Estados Unidos: (EP - 2000) [6 meses] DME
- Espanha: (ECR - 2000) [1 ano] SR
- Estados Unidos (EP - 2000) [6 meses] DME
- Espanha: (ECR - 2000) [1 ano] SR
- Nigéria: (ER - 2014) [1 ano] DD
- Estados Unidos: (EP - 2012) [2,6 anos] SR, CP
- Índia: (ER - 2013) [1 ano] DD
- Índia: (EP - 2011) [2 anos] SR
- Canadá: (EP - 2000) [1,5 anos] DD
- Estados Unidos: (ECR - 1999) [6 meses] SR
- Nigéria: (EP - 2013) [1 ano] DD
- Estados Unidos: (EP - 2014) [3 anos] SR
- Canadá: (EP - 2013) [2,6 anos] DD
- África do Sul: (EP - 2011) [6 meses] CP
- Suíça: (EP - 2006) [1 ano] SR
- Vietnã: (EP - 2009) [1,3 anos] SR
- Zâmbia: (EP - 2008) [2 anos] DD
- Índia: (ECR - 2014) [2 anos] CP

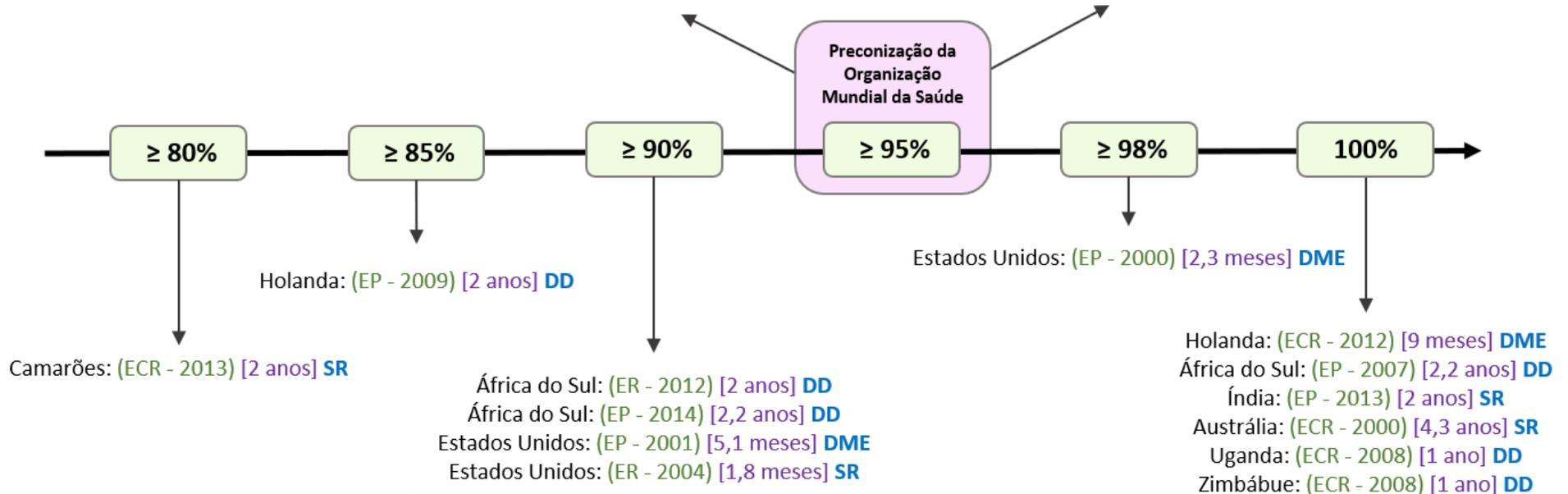


FIGURA 5 – Na linha principal horizontal da figura há diferentes Cut-Offs para o indicador de adesão. A padronização pela Organização Mundial da Saúde para a adesão ideal deve ser igual ou superior a 95%. Alguns estudos adotaram outros limites de adesão ideal. Diferentes métodos foram utilizados como ferramenta nos estudos apontados, entre eles, a contagem de pílulas (CP), o self-report (SR), o uso de dispositivos de monitoramento eletrônico (DME) e pela data de dispensação dos antirretrovirais (DD) (WHO, 2011; BEZABHE, 2016) EP: Estudo Prospectivo; ER: Estudo Retrospectivo; ECR: Estudo Clínico Randomizado.

10. Enfrentamento da Epidemia no Cenário Mundial

Ainda no cenário mundial, encontramos tensões entre as questões sociais, econômicas e políticas que impossibilitam um combate eficaz nos diversos âmbitos que podem deter a epidemia. Em países como a Rússia, onde os novos casos de infecções crescem de 10 a 15% a cada ano, a forma em lidar com os casos de infecção do vírus ainda é preocupante. Um dos grandes cerne do governo russo está nos dependentes químicos usuários de drogas injetáveis, que representam mais de 70% de todas as notificações no país. As políticas russas são resistentes em aplicar programas de substituição do ópio, cuja terapia já se mostrou eficiente em outros países, bem como não há um apoio contínuo no acompanhamento de resgate dos usuários de drogas injetáveis. A mesma tensão ocorre com grupos de LGBTI (Lésbicas, Gays, Bissexuais, Transexuais e pessoas Intersexuais), que são grupos vulneráveis nesta epidemia. Agravando tal situação, o governo russo não reconhece ou apoia programas de prevenção direcionadas a estes grupos, numa política de absoluta intolerância. O tratamento antirretroviral é disponibilizado apenas à um terço das pessoas que vivem com HIV. A necessidade de importação dos medicamentos, combinada à desvalorização da economia russa, faz com que o custo das drogas antirretrovirais seja 3 vezes maior ao encontrado em outros países do BRICS (Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul) (HOSKINS, 2016; IDRISOV, 2017). Ainda neste cenário, recentemente houve um corte de investimentos para o combate da epidemia, como declarado pelo Ministro da Saúde da Rússia (THE MOSCOW TIMES, 2017).

O estudo de Masson e colaboradores de 2015 destaca que as características biológicas presentes em grupos vulneráveis, devem ser consideradas nas estratégias de prevenção às novas infecções do vírus, por se apresentarem peculiares em grupos de risco. Muitos países africanos enfrentam grandes dificuldades no combate à epidemia, concentrando quase que a totalidade das crianças com infecção do vírus e as maiores incidências de infecção de mulheres jovens no mundo. Os fatores como comportamento de risco destas mulheres jovens, como múltiplos parceiros, baixo uso de preservativos, violência sexual e infecções transmitidas sexualmente, não explicam sozinhos ou combinados a alta vulnerabilidade deste grupo. No estudo de Masson e colaboradores em jovens africanas, observa-se que, fatores como citocinas inflamatórias no trato vaginal podem cooperar com a infecção do vírus. O grupo de jovens africanas estudadas que contraíram a infecção, apresentavam elevada concentração de citocinas inflamatórias. Estas citocinas, presentes na inflamação

local na vagina, contribuem para a atração de linfócitos TCD4, facilitando a infecção viral, como demonstrado em estudos experimentais em cobaias (LI, 2009). Além das medidas profiláticas para se evitar a infecção, o uso de drogas anti-inflamatórias tópicas no trato vaginal, como demonstrado em estudos experimentais, se mostraria eficaz e, desta forma, evitaria o influxo de células inflamatórias e consequente infecção do vírus (MASSON, 2015).

A China, nação mais populosa do mundo, vem apresentando atualmente um importante progresso no combate da doença, quando comparada a seu histórico de negligência no início da epidemia. Apesar da baixa prevalência nacional per capita, as regiões interioranas do país apresentam altas taxas de infecções pelo vírus. Muito investimento, principalmente do próprio país, tem proporcionado à nação chinesa destaque nas políticas de enfrentamento mundial (UNAIDS, 2016). Um exemplo inovador e único mundialmente, ocorre na rede de dados de monitoramento e avaliação da epidemia. Por meio de um sistema integrado via internet, presente em todas as províncias, a saúde pública chinesa consegue monitorar em tempo real todas as notificações, o perfil do portador, o acompanhamento laboratorial virológico/imunológico e a dispensação dos antirretrovirais. Esta plataforma na web permite a coleta de dados, análise e a elaboração de relatórios. Este sistema facilita a integração de projetos internacionais e nacionais de prevenção com estimativas e acurácias para cada um dos perfis reportados (WU, 2010). No entanto, ainda faltam estratégias para atingir grupos específicos. Em grupos como o de homens que fazem sexo com homens, se possui pouco conhecimento estatístico. Estes, vivem numa cultura com a presença de estigma e discriminação, e acabam por ignorar seus status de pessoa que vive com HIV, com prevalência de sexo desprotegido e uso de drogas (DONGLIANG, 2012; HONG, 2015).

Os Estados Unidos, a maior potência econômica mundial, também tem seus problemas no enfrentamento da epidemia. O país apresenta uma estimativa de que 1,2 milhões de pessoas estejam infectadas (CDC, 2015), sendo os negros e os homossexuais os grupos mais afetados pela epidemia. Fatores socioeconômicos, tais como a pobreza, discriminação sobre a orientação sexual, estigma, altas taxas de população masculina encarcerada, a barreira do idioma, preocupações com o status de imigração ilegal ou falta de assistência médica gratuita, fazem destes dois grupos os mais vulneráveis. Sabe-se também que as infecções pelo vírus são mais comuns nas pessoas desempregadas e com baixa escolaridade (CDC, 2016). Buscando mudar este cenário, no Governo de Barack Obama (2008-2016), foi criado o programa

Obamacare (Affordable Care Act). Este novo sistema tornou compulsório a toda a população, o acesso a um seguro saúde por um valor acessível. Neste programa, as operadoras de saúde direcionam os recursos obtidos dos clientes que já possuem seguro e não fazem uso do sistema, para custeio dos demais usuários (HALL, 2014). Já no novo governo do atual presidente Donald Trump, as novas políticas apresentadas podem atingir em especial estes grupos desfavorecidos. A nova presidência pretende retirar a atual conduta de apoio a assistência médica Obamacare (FORBES, 2017). Com esta possível retirada, ou mesmo alterações nas regras que possam encarecer os contratos de seguro saúde, e tornar os tratamentos médicos novamente inacessíveis à população mais pobre, poderá haver impacto relevante nos grupos vulneráveis (REUTERS, 2017).

No cenário nacional brasileiro, as políticas de enfrentamento são hoje reconhecidas mundialmente. Com o avanço da epidemia na década de 90, o Brasil se organizou numa rede de diagnóstico, prevenção e tratamento centralizada. O início da epidemia foi marcado por aspectos voltados ao comportamento individual, em especial o sexual, elaborando ações que fossem voltadas para estes grupos de risco, como saunas e bares gays. Isso permitiu uma ligação da estrutura governamental e não-governamental direcionando programas estratégicos para estes grupos de risco. Posteriormente, as questões socioeconômicas, principalmente a pobreza, surgem nesse cenário proporcionando uma abordagem voltada para vulnerabilidade em que estes grupos se enquadravam, em debates que envolviam diversas estruturas neste cenário, com Organizações Não-Governamentais (ONGs), agências intergovernamentais, centro de pesquisa básica, universidades, bancos, indústria farmacêutica, entidades internacionais (UNAIDS) entre outras (ARILHA, 1998).

Questões políticas e econômicas foram decisivas para o acesso universal ao tratamento antirretroviral e enfrentamento da epidemia. No ano de 1996, por decreto da lei 9313, o sistema público de saúde passou a fornecer os antirretrovirais de forma gratuita para todos as pessoas que viviam com HIV e já tinha a produção do antirretroviral Zidovudina (AZT) desde o ano de 1991 (ARILHA, 1998). Porém com a presença de pessoas com resistências ao tratamento por mutações no vírus HIV-1, houve a necessidade de uso de novas drogas de 2º linha. Com o crescimento alarmante de novas infecções e os altos custos empreendidos na aquisição das drogas antirretrovirais desde o início da epidemia, no ano de 2001, o então Ministro da Saúde José Serra ameaçou o laboratório detentor da patente, de licenciar compulsoriamente o antirretroviral Kaletra, uma combinação das drogas Ritonavir e

Lopinavir, com o laboratório detentor da patente. Com as negociações que se sucederam, houve redução do valor do medicamento. Entretanto, no ano de 2007, novos tipos de antirretrovirais se tornaram necessários para o sucesso terapêutico (GRECO, 2007). Para garantir a sustentabilidade do programa nacional de distribuição de antirretrovirais, o antirretroviral Efavirenz, um inibidor de transcriptase reversa não-nucleosídico, teve seu licenciamento compulsório realizado pelo decreto 6.108. Esta medida possibilitou a compra do fármaco genérico da Índia por um preço bem inferior (US\$ 0,45) ao exigido pela dona patente (US\$ 1,59). Posteriormente, no ano de 2009, a produção do princípio ativo seria realizada pela Fiocruz no Brasil. O licenciamento compulsório pode ser aplicado de acordo com a lei 9.279 de Propriedade Industrial Brasileira de 1996, a partir de circunstâncias como a emergência nacional e interesse público (GRECO, 2007; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

O enfrentamento da epidemia sofreu gradativamente uma reforma governamental. Em meados da década de 90, desenvolveu-se um programa de HIV/AIDS após o governo organizar conferências para aumentar o entendimento nos planos já existentes. Os planos governamentais receberam ajuda financeira de entidades, como a Organização Mundial da Saúde e a Fundação Bill & Melinda Gates, para expandir sua política administrativa ao combate da epidemia. Neste momento o governo se aproximou das Organizações Não-Governamentais (ONGs), recebendo financiamento do Banco Mundial, criando uma descentralização de processos que permitia a aproximação direta para conscientização e prevenção de grupos de risco. Esta descentralização, permite o repasse de verbas federais para o fortalecimento dos estados e municípios para agirem conforme sua realidade (NUNN, 2009; GÓMEZ, 2010).

Atualmente o governo federal executa programas, cursos, capacitação e aplicação de diretrizes voltadas para diversos grupos de riscos e vulneráveis, como a saúde integral de gays, lésbicas, bissexuais, travestis, transexuais, trabalhadores do sexo, usuários de droga, gestantes ou mesmo crianças. Apresenta também o Departamento de Infecções Sexualmente Transmitidas, AIDS e Hepatites virais, o qual cuida de outras doenças, de forma isolada ou concomitante com as pessoas que vivem com HIV, como as hepatites e sífilis, apoio laboratorial no diagnóstico e acompanhamento, como as contagens de linfócitos TCD4 e TCD8, contagem de cargas virais de HIV e hepatite C e genotipagens virais. Este departamento também atua nas campanhas nacionais e coordena a logística para distribuição adequada de insumos e verbas destinadas aos pontos executores municipais no diagnóstico,

acompanhamento laboratorial e dispensação de medicamentos antirretrovirais e terapias de prevenção pós e pré-exposição. Há também a coordenação do controle nacional de acompanhamento laboratorial e dispensação de medicamentos por meio da internet, via plataformas SISCEL e SICLOM respectivamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017)

No cenário municipal deste projeto, destacamos a cidade de Santos no litoral do estado de São Paulo. Santos é uma cidade com características peculiares que cooperaram com a epidemia, além dos grupos já determinados como vulneráveis, como trabalhadores do sexo, gays, homens que fazem sexo com homens, entre outros. A cidade apresenta o maior porto da América Latina, com 13 quilômetros de extensão e grande trânsito de tripulação, predominantemente masculina, oriundas de diversas partes mundo. Este ponto foi decisivo para o grande avanço da disseminação da doença nas décadas de 80 no contexto comportamental individual relacionada ao sexo. O porto também tem a característica de trazer à cidade diversas motoristas de caminhões que transportam cargas que circulam por todo o país, de trabalhadores portuários e de turistas com o propósito de lazer ou negócios, já que a cidade se tornou ponto de sede da exploração da camada do pré-sal de petróleo e gás da Bacia de Santos (LACERDA, 1996; PREFEITURA MUNICIPAL DE SANTOS, 2017). A cidade também apresenta características peculiares na genômica do vírus HIV-1 do subtipo na região para a recombinação CRF 28 e CRF 29 (DIAZ, 2006) e ainda é um importante local com representatividade nas infecções por HIV (PREFEITURA MUNICIPAL DE SANTOS, 2014).

O conhecimento da incidência de infecção por HIV permite por dados quantitativos mensurar a extensão da transmissão do HIV na população. As estimativas da incidência de HIV devem comprometer-se, segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2011), com três distintos aspectos: vigilância da população, avaliar o impacto das intervenções preventivas e selecionar uma população recrutada para análises clínicas da eficácia de novas intervenções preventivas e tratamentos precoce (UNAIDS, 2011).

O monitoramento da infecção por HIV nas populações, em especial na observação de infecções recentes, permite identificar padrões de incidência num determinado tempo ou entre grupos de populações vulneráveis. Guiar as decisões governamentais sobre o direcionamento de recursos para as ações de combate e prevenção, levando em consideração os aspectos biológicos da doença, políticos e

socioeconômicos onde a epidemia existe, possibilita que se atinja os propósitos preconizados pela meta 90-90-90 (WHO, 2011).

11. Justificativa

Santos é uma cidade com características peculiares que cooperaram com a epidemia, além dos grupos já determinados como vulneráveis, como trabalhadores do sexo, gays, homens que fazem sexo com homens, entre outros. A cidade apresenta o maior porto da América Latina, com 13 quilômetros de extensão e grande trânsito de tripulação, predominantemente masculina, oriundas de diversas partes mundo. Este ponto foi decisivo para o grande avanço da disseminação da doença nas décadas de 80 no contexto comportamental individual relacionada ao sexo. O porto também tem a característica de trazer à cidade diversas motoristas de caminhões que transportam cargas que circulam por todo o país, de trabalhadores portuários e de turistas com o propósito de lazer ou negócios, já que a cidade se tornou ponto de sede da exploração da camada do pré-sal de petróleo e gás da Bacia de Santos (LACERDA, 1996; PREFEITURA MUNICIPAL DE SANTOS, 2017). A cidade também apresenta características peculiares na genômica do vírus HIV-1 do subtipo na região para a recombinação CRF 28 e CRF 29 (DIAZ, 2006) e ainda é um importante local com representatividade nas infecções por HIV (PREFEITURA MUNICIPAL DE SANTOS, 2014).

Neste cenário, em concordância com as diretrizes da Meta 90-90-90, os estudos regionais devem ser contínuos no entendimento e necessidades das populações que vivem com HIV para o enfrentamento da epidemia.

12. Objetivo

Caracterizar a recuperação imunológica e supressão virológica no uso dos antirretrovirais nos pacientes recém diagnosticados com HIV no ano de 2016.

12.1 Objetivos Específicos

Determinar o perfil sociodemográficos dos pacientes com diagnóstico de infecções recentes pelo vírus HIV-1 no município de Santos.

Caracterizar o quadro imunológico, virológico e adesão dos pacientes recém diagnosticados no município de Santos acompanhados pelo SAE Adulto de Santos e dos Pacientes Não Acompanhados.

13. Casuística e Métodos

Estudo de coorte histórica de 1 ano no acompanhamento de pessoas que vivem com HIV no município de Santos, estado de São Paulo, Brasil. A população deste estudo é composta por pessoas que são acompanhadas pelo Centro de Referência em HIV/AIDS – SAE Adulto de Santos, por serviços privados e que não fazem acompanhamento.

13.1 Critérios de Inclusão:

Foram incluídos neste estudo todas as pessoas que foram matriculadas no centro de referência em HIV/AIDS de Santos (SAE Adulto) no ano de 2016 como pessoas recém diagnosticadas pela infecção pelo HIV (n=193).

13.2 Critérios de Exclusão:

Pessoas transferidas de outras unidades, com ou sem tratamento anterior e de diagnóstico anterior ao ano de 2016, foram excluídas do estudo (n=102).

Para evitar vieses de seleção, foi realizada a correlação dos dados nos pacientes matriculados no centro de referência em HIV/AIDS denominado de SAE Adulto em todas as bases de dados utilizadas, ou seja, no prontuário do SAE Adulto (Seção de Atenção Especializada), no SISCEL (Sistema de Controle de Exames Laboratoriais) e no SICLOM (Sistema de Controle Logístico de Medicamentos).

13.3 População e Amostra:

Após a determinação das pessoas que vivem com HIV que foram recém matriculadas no ano de 2016 no SAE Adulto pelos critérios de inclusão (n=193), houve a divisão da população incluída em dois grupos. Um grupo que apresentou todos os dados virológicos, imunológicos e retirada de ARVs, considerados como Grupo dos Inscritos Acompanhados (n=115) pela rede pública, ou seja, os inscritos assistidos pelo Serviço de Atenção Especializada. O segundo grupo foi classificado por não apresentarem dados virológicos, imunológicos ou de retirada de ARV, sendo denominados por Grupo dos Inscritos Não Acompanhados (n=78) pela rede pública,

ou seja, inscritos no ano de 2016 não assistidos pelo Serviço de Vigilância Epidemiológica, por fazerem este acompanhamento na rede privada de saúde ou por terem abandonado o tratamento e a assistência em saúde. E neste último caso, as análises para determinar a evolução virológica, imunológica. A adesão aos ARVs neste grupo foi utilizada apenas para hipoteticamente se determinar a supressão virológica para o alcance da 2ª e 3ª diretrizes da Meta 90-90-90.

13.4 Perfil Sócio/Demográfico:

O perfil sócio/demográfico da população deste estudo foi obtido pela análise de prontuários físicos preenchidos manualmente autodeclarados com padronização própria da unidade. Alguns dados não são declarados pelas pessoas cadastradas no centro de referência e, dependendo da variável, não constam nas bases de dados, o que justifica a variação do “n” entre as categorias.

13.4.1 Categorização das Variáveis Independentes:

Sexo (n=193): o sexo dos participantes foi categorizado em sexo biológico “masculino” e “feminino”. Faixa Etária (n=193): a idade da população categorizada neste estudo segue os padrões do Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde (MS, 2018). Raça/Cor (n=193): A etnia dos participantes de estudo foi categorizada em raça branca, preta e parda, por predomínio nas declarações e a denominação “outras” incluiu raças declaradas como indígenas, amarelas e asiáticas (n=5). Grau de Escolaridade (n=185): O grau de escolaridade foi categorizado conforme o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde (MS, 2018). Pessoas apenas alfabetizadas e analfabetas foram incluídas numa única categorização por pouca representatividade (n=7), as demais foram incluídas nas categorias Fundamental I, Fundamental II, Médio Completo, Médio Incompleto, Superior Completo e Superior Incompleto (MS, 2018). Estado Civil (n=182): determina o estado civil dos participantes. Houve a união das categorias “casado” e “união estável”, bem como “separados” e “viúvos”, e unicamente categorizados como “solteiros” para as pessoas sem nenhuma relação de união oficial ou extraoficial. Bairros de Residência (n=190): Os bairros de residências da população estudada foram denominados por Área Continental, Central Histórica, Orla e Intermediária, Morros, Zona Noroeste conforme a denominação oficial da Prefeitura Municipal de Santos (PMS, 2019). Os residentes em outros municípios foram

denominados como “Outro Município” (n=2). Com Quem Reside (n=175): determina qual a relação de moradia com outras pessoas. Houve a união do estado de convívio em sociedade de pessoas que vivem sozinhas ou em albergues, e os demais foram categorizados como as pessoas que vivem em na categoria “família” que inclui filhos, marido, ou outro grau de parentesco. A categoria “companheiro” foi utilizada nos casos de residência com um não familiar em que há uma relação não oficial, como namorados. E a categoria “amigos”. Estado Sorológico do Companheiro (n=42): esta categoria determina o conhecimento do estado sorológico de infecção pelo HIV do companheiro, seja numa relação oficial ou extra oficial. Orientação Sexual (n=182): categoriza o tipo de relação sexual das pessoas deste estudo. A categoria “Heterossexuais” foi denominada para as pessoas que apresentam relações sexuais apenas com o sexo oposto e a categoria “HSH” de homens que fazem sexo com homens, para homens que têm relações com o mesmo sexo, independentemente da identidade de gênero. Filhos (n=182): determina se os participantes deste estudo apresentavam filhos ou não. Parceiro Fixo (n=174): determina se o participante deste estudo apresenta uma relação com um parceiro fixo, seja ele relação de união oficial ou não. Parceiros no Último Ano (n=181): categoriza a quantidade de parceiros no último ano anterior ao diagnóstico, com as classificações “nenhum”, “apenas um” e “vários” parceiros. Uso de Preservativos (n=176): categoriza a frequência do uso de preservativos em suas relações sexuais, com as classificações “nunca”, “às vezes” e “sempre”. Saúde Mental (n=179): categoriza se os participantes apresentam algum grau de problemas mentais ou sociais, com acompanhamento médico ou psicológico, sob tratamento ou não. Uso de Drogas (n=176): esta categoria determina o contato com drogas de uso social lícitas e ilícitas. Foram categorizados isoladamente o álcool, a maconha e outras drogas. Houve a união das categorias álcool e outras drogas, para aqueles que bebiam e também faziam uso de outras drogas. Prática de Atividade Física (n=173): esta categoria determina se há prática de atividades físicas dos participantes.

13.5 Evolução Viroológica e Imunológica:

A evolução virológica foi determinada pela contagem da carga viral do vírus HIV-1 no início do diagnóstico e nas sucessivas quantificações ao longo de um ano. Estes dados foram obtidos pelo banco de dados SISCEL (Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e

Carga Viral) do Ministério da Saúde do Brasil. Este banco de dados encontra-se disponível no Laboratório de Biologia Molecular da Prefeitura de Santos da Secção e Centro de Diagnósticos (SECEDI).

A supressão virológica foi obtida pelas quantificações das cargas virais no período de 6 meses e 1 ano após o diagnóstico. O limite de supressão virológica considerado no estudo foi para contagens inferiores a 400 cópias/ml, conforme preconização adotada pelo estudo HPTN 052 (COHEN, 2011) e reconhecido pela OMS. O método de quantificação de cargas virais por PCR-RT (PCR-Real Time) (ABBOTT, 2017) utilizado nas análises laboratoriais é adotado pela rede pública do Brasil.

A evolução imunológica será determinada pela quantificação de linfócitos TCD4 e TCD8, bem como suas respectivas porcentagens na população linfocitária no período de um ano. Os pacientes que apresentaram valores inferiores a 350 células/ μ l foram classificados como limiar de vulnerabilidade às infecções oportunistas (MS, 2018).

A estratificação das contagens de células T CD4 em intervalos de 1 célula/ μ l a 50 células/ μ l, 51 células/ μ l a 99 células/ μ l, 100 células/ μ l a 199 células/ μ l, 200 células/ μ l a 349 células/ μ l e valores maiores que 350 células/ μ l foram adotadas para se observar correlações específicas em intervalos de células TCD4 na imunodeficiência (EDATHODU, 2009; BARTLETT, 2012; MADUNA, 2015).

A evolução imunológica foi avaliada nas quantificações de linfócitos TCD4 em 6 meses e 1 ano após o diagnóstico. Os inscritos incluídos nesta evolução (n=72), apresentavam análises laboratoriais em todos os períodos. Estes inscritos foram divididos em pessoas com comprometimento imunológico (CD4 < 350 células/ μ l) e pessoas que alcançaram a recuperação imunológica em TARV (\geq 350 células/ μ l) nos respectivos intervalos. A estimativa média da Taxa de Recuperação Imunológica foi calculada pela diferença entre as médias de linfócitos TCD4 dividida pelos meses entre estes períodos. As variáveis dependentes (< 350 e \geq 350) foram relacionadas com as variáveis independentes pelo teste de qui-quadrado de Pearson.

Os dados foram obtidos pelo banco de dados SISCEL. A metodologia preconizada para as contagens das células linfocitárias foi determinada pela Citometria de Fluxo, com padronização de anticorpos monoclonais do fabricante Becton Dickinson (BD, 2015; BD, 2016; BD 2017). Este método é adotado em todos os laboratórios da rede pública do Brasil.

A determinação das células T Duplo Negativas e células T Duplo Positivas foi obtida por reanálise dos arquivos de imunofenotipagem por Citometria de Fluxo. As populações alvo foram obtidas pelo acesso a toda população de células T adquiridas.

13.6 Antirretrovirais:

A determinação do regime de drogas dispensadas no início do diagnóstico e no final de um ano, foram obtidas pelo registro no banco de dados SICLOM (Sistema de Controle Logístico de Medicamentos) do Ministério da Saúde do Brasil.

13.7 Indicador de Adesão:

A adesão aos ARV foi avaliada pelo indicador indireto de tempo e posse das drogas dispensadas pelo centro de referência de Santos no banco de dados SICLOM. O intervalo adotado para esta determinação foi de 180 dias anteriores a um ano de tratamento, conforme os objetivos desta pesquisa. O indicador metodológico utilizado foi baseado na Proporção de Dias Cobertos (PDC - Proportion of Days Covered). As dispensações das drogas não apresentavam um padrão de quantidades, com variações de 15, 30, 60 e 90 dias, o que em algumas vezes não permitiam a exatidão de 180 dias de intervalo. Desta forma, o intervalo apresentou algumas variações (± 30 dias). O limite ideal de adesão adotado foi de 95%. A metodologia, o intervalo e o limite ideal de adesão seguiram a preconização da OMS (WHO, 2011).

13.8 Análise dos Dados:

A análise probabilística para encontrar as associações entre as variáveis dependentes “supressão virológica”, “TCD4 < 350”, “Adesão ao TARV” e “Sem Adesão ao TARV” com as variáveis independentes foi calculada pelo teste de qui-quadrado de Pearson. Os dados obtidos foram processados com o uso do software STATA.

13.9 Comitê de Ética e Autorizações para a Coleta de Dados:

O projeto desta pesquisa foi submetido à Comissão de Avaliação e Acompanhamento de Pesquisas e Projetos de Extensão (CAAPP) a qual autorizou a

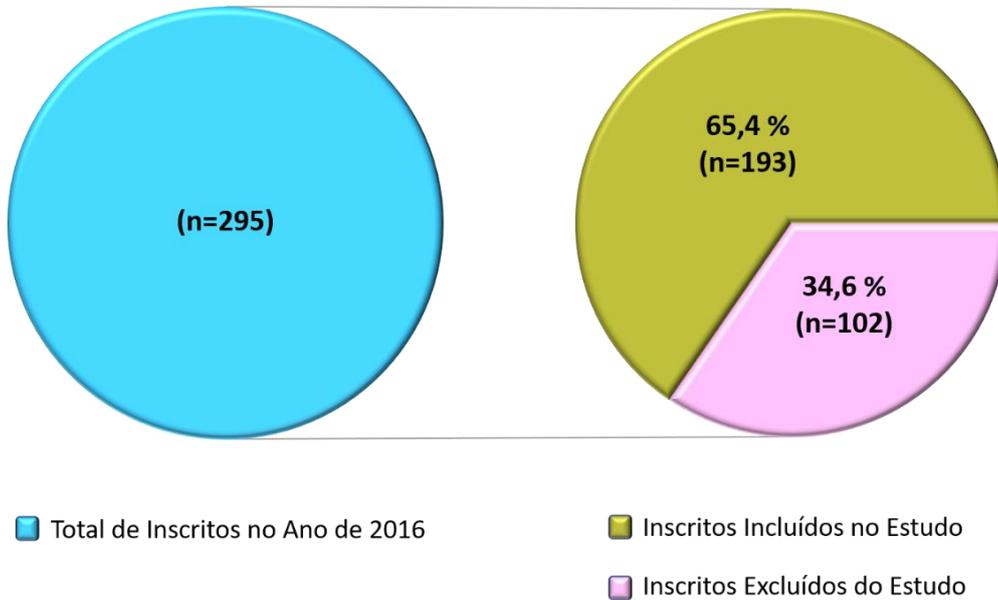
coleta de dados nas dependências da Prefeitura Municipal de Santos. Após autorização municipal, o projeto foi submetido e aprovado pelo comitê de ética responsável pela Plataforma Brasil. Aprovação do CEP/CAAE: 80697317.4.0000.5536 - Número do Parecer: 2.439.482.

Não houve a necessidade do Termo de Conhecimento Livre e Esclarecido (TCLE) por se tratar de dados secundários.

14. Resultados

14.1 População do Estudo

Gráfico 1 – População de Inscritos Incluídos, Excluídos, Acompanhados e Não Acompanhados do Estudo no Ano de 2016 pelo Centro de Referência em HIV/AIDS de Santos.



Após as coletas de dados e categorizações obteve-se 295 inscritos no ano de 2016 no centro de referência em HIV/AIDS – SAE Adulto de Santos. Conforme os critérios de inclusão, foram incluídas apenas 193 pessoas (65,4%) recém diagnosticadas com HIV e matriculadas no ano de 2016 para a análise do estudo. As demais 102 pessoas (34,6%) foram excluídas por não atenderem os critérios de inclusão.

Das 193 pessoas incluídas no estudo, houve uma divisão em dois grupos conforme a existência de dados até o final de 12 anos de diagnóstico. Um grupo de Acompanhados e outro grupo de Não Acompanhados pela rede pública. O grupo de Acompanhados apresentou 115 pessoas (59,6%) de pessoas que vivem com HIV de todos os inscritos incluídos no estudo. O grupo de Não Acompanhados foi constituído de 78 pessoas (40,4%).

14.2 Dados Sociodemográficos

Na tabela 1 há descrição dos dados sociodemográficos dos pacientes inscritos e incluídos no estudo (80,83%). Nesta tabela observamos o predomínio de inscritos do sexo masculino (n=156). A faixa etária apresenta maior predomínio entre os inscritos mais jovens, com maior concentração na faixa etária de 30 a 34 anos. A faixa etária de inscritos de 45 a 49 anos foi a menor. A raça predominante foi a de brancos (n=113) e o maior grau de escolaridade observado estava entre os inscritos do ensino médio completo e superior completo, ou seja, a maioria dos inscritos apresentavam maior grau de escolaridade. A maioria estava em estado civil como solteiro (n=113). A distribuição dos inscritos pela residência foi predominantemente na área da Orla e Intermediária (n=120) do município. Moravam normalmente com familiares (n=91). Dos que conheciam o estado sorológico dos parceiros, 50% (n=21) sabiam da infecção pelo HIV em seus companheiros. Há um predomínio de homens que fazem sexo com homens (n=107), sem filhos (n=123), sem parceiros fixos (n=91 – 52,3%), com vários parceiros (n=104), não usavam ou às vezes faziam uso de preservativos sexuais (n=62), sem problemas de saúde mental (n=131), fazendo uso de drogas (52,3%) e sem prática de atividade física (67,63%).

Tabela 1 – Dados Sócio/Demográficos – Diagnóstico (2016)

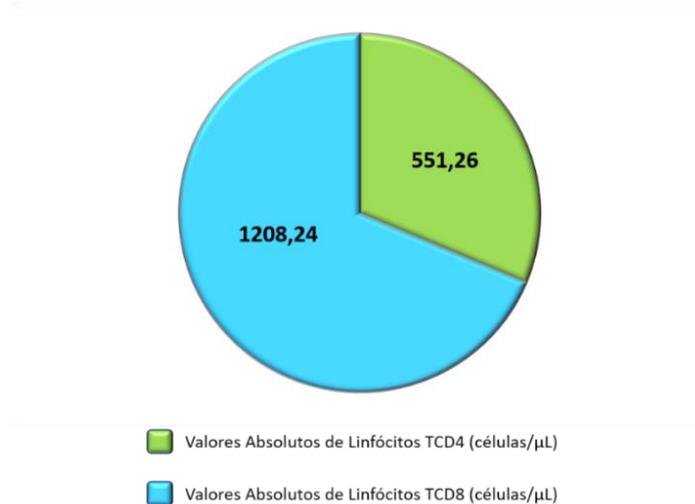
Características Sócio/Demográficas	Categorias	n	%
Sexo (n= 193)	Feminino	37	19,17
	Masculino	156	80,83
Faixa Etária (n= 193) (Média: 35,79 anos)	18 - 24	30	15,54
	25 - 29	29	15,03
	30 - 34	44	22,8
	35 - 39	29	15,03
	40 - 44	20	10,36
	45 - 49	17	8,81
	> 50	24	12,44
Raça/Cor (n=193)	Branca	113	58,55
	Parda	53	27,49
	Preta	22	11,4
	Outras	5	2,59
Grau de Escolaridade (n=185)	Alfab. e Analfabetos	7	3,78
	Fundamental I	6	3,24
	Fundamental II	20	10,81
	Médio Completo	62	33,51
	Médio Incompleto	20	10,81
	Superior Completo	45	24,32
	Superior Incomp.	25	13,51
Estado Civil (n= 182)	Solteiro	113	62,09
	Casado ou União	50	27,47
	Separados e Viúvos	19	10,44
Bairro (n= 190)	Área Continental	2	1,05
	Centro Histórico	24	12,63
	Orla e Intermediária	120	63,16
	Morros	10	5,26
	Zona Noroeste	32	16,84
	Outro Município	2	1,05
	Com Quem Reside (n=175)	Sozinho/Albergue	30
	Família	91	52
	Companheiro	43	24,57
	Amigos	11	6,29
Estado Sorol. do Comp. (n=42)	Não Reagente	21	50
	Reagente	21	50
Orientação Sexual (n=182)	Heterossexual	75	41,21
	HSH	107	58,79
Filhos (n=182)	Filhos	59	32,42
	Sem Filhos	123	67,58
Parceiro Fixo (n=174)	Sim	83	47,7

Tabela 1 – Cont. – Dados Sócio/Demográficos – Diagnóstico (2016)

Características Sócio/Demográficas	Categorias	n	%
	Não	91	52,3
Parc. no Último Ano (n=181)	Nenhum	10	5,52
	Apenas Um	67	37,02
	Vários	104	57,46
Uso de Preservativos (n=176)	Nunca	62	35,23
	Às Vezes	89	50,57
	Sempre	25	14,2
Saúde Mental (n=179)	Sim	48	26,82
	Não	131	73,18
Uso de Drogas (n=176)	Álcool	30	17,05
	Álcool e Outras	25	14,2
	Cocaína e Outras	29	16,48
	Maconha	8	4,55
	Outras	14	7,95
	Não Usavam	70	39,77
Prática de Ativ. Física (n=173)	Sim	56	32,37
	Não	117	67,63

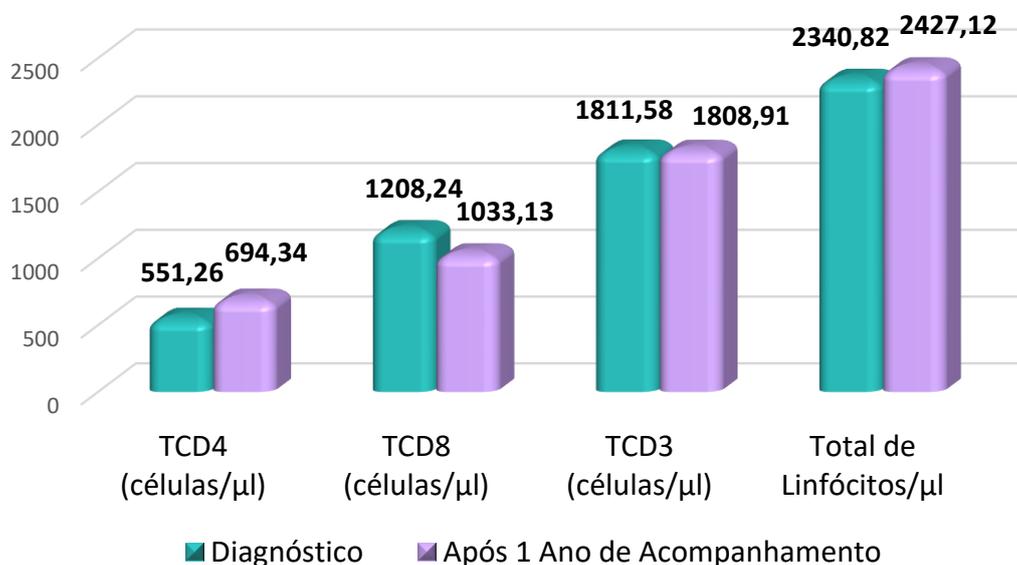
14.3 Resultados Imunológicos

Gráfico 2 – Médias Absolutas de Linfócitos TCD4 e TCD8 no Diagnóstico Inscritos em 2016 (n=143).



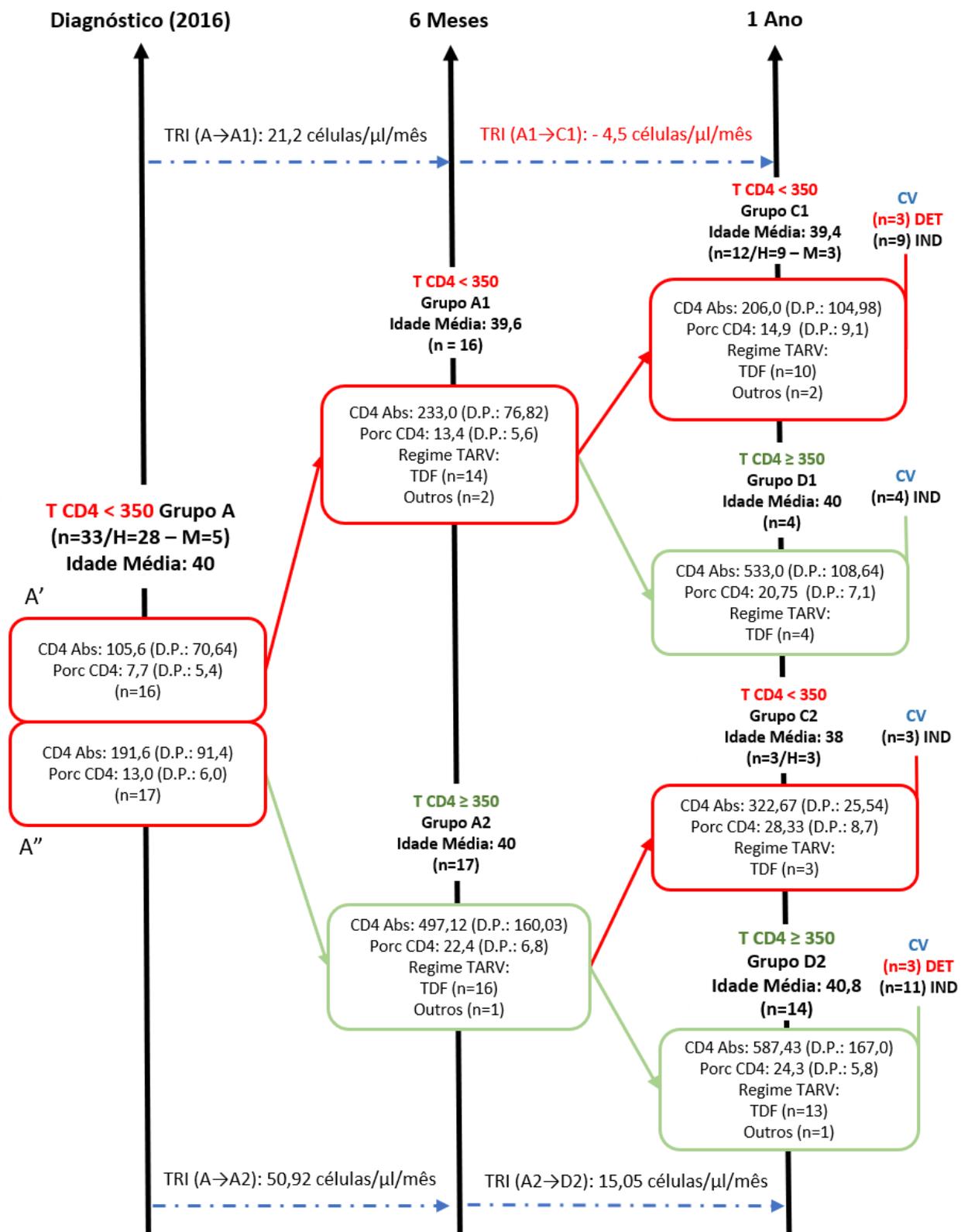
As médias absolutas de linfócitos TCD4 e TCD8 no momento de diagnóstico dos inscritos incluídos no estudo com resultados (n=143) foram de 551,26 células/μl para linfócitos TCD4 e de 1208,24 células/μl para linfócitos TCD8. A média da relação de linfócitos TCD4/TCD8 no diagnóstico foi de 0,45.

Gráfico 3 – Comparação entre as Médias Absolutas de Linfócitos TCD4 e TCD8 no Diagnóstico e Após 1 Ano de Acompanhamento.



Os resultados das Médias das células TCD4, TCD8, TCD3 e dos Totais de Linfócitos são representados no Gráfico 3. As médias das células TCD4, TCD8, TCD3 e os Totais de Linfócitos apresentam uma recuperação imunológica na elevação das células TCD4 um ano após o diagnóstico sob TARV. Mesmo com as quantificações dentro dos valores de referência, não houve a igualdade ou elevação de células TCD4 comparadas às células TCD8, ou seja, uma relação TCD4/TCD8 menor do que 1.

Gráfico 4 - Evolução do Estado Imunológico dos Inscritos Acompanhados ao Longo de 1 Ano com Contagens de Linfócitos T CD4 < 350 células/μl no Diagnóstico.



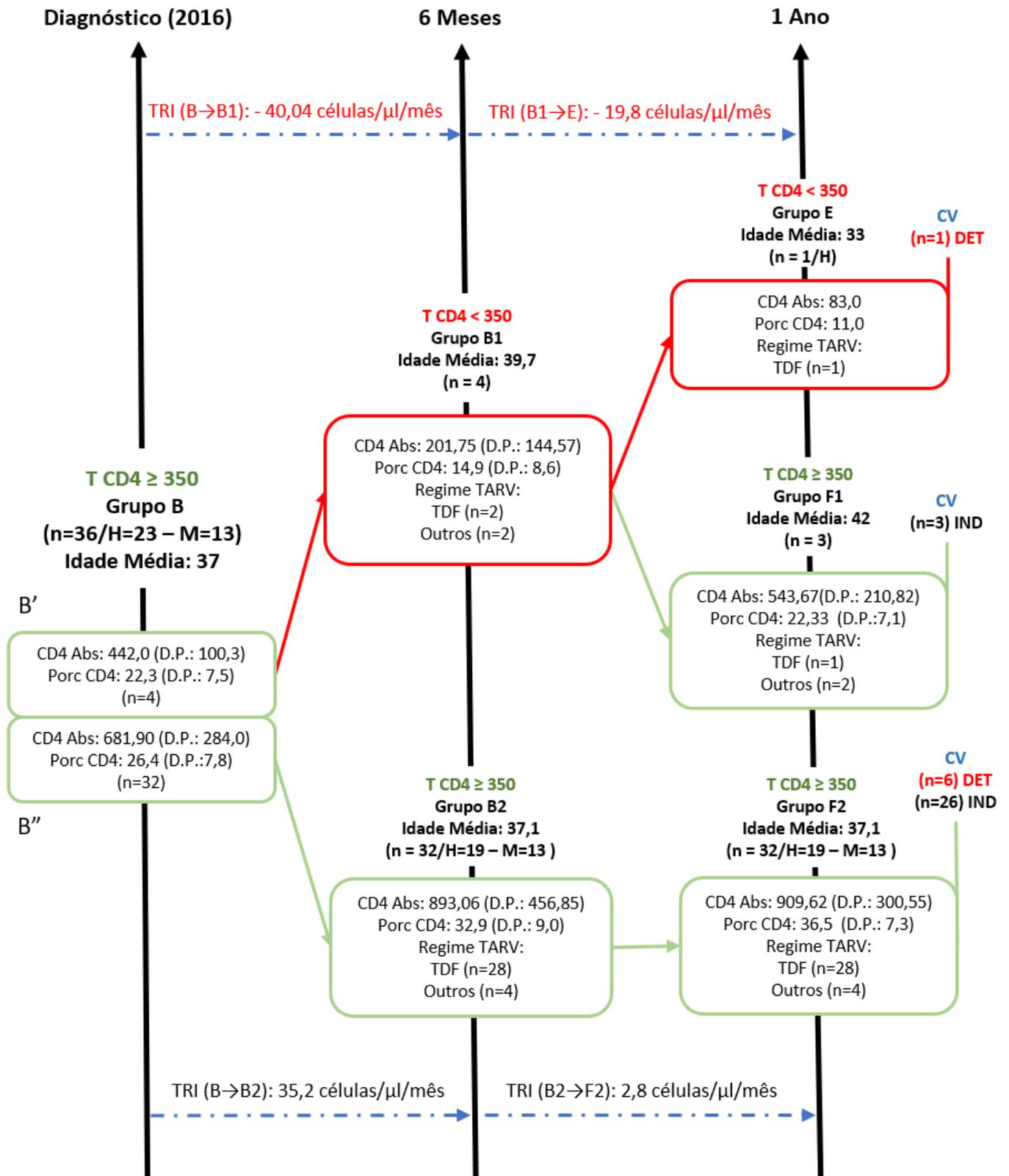
T CD4: Linfócitos T CD4 (células/μl); M: Média de linfócitos TCD4 (células/μl);
DP: Desvio Padrão; CV: Carga Viral (cópias); Porc CD4: Porcentagem de Linfócitos TCD4 (%);
DET: Detectável para carga viral (Falha Viroológica); IND: Indetectável para carga viral (Supressão Viroológica); TRI: Estimativa da Taxa de Recuperação Imunológica (células/μl/mês)

No gráfico 4, visualizam-se a projeção dos inscritos que apresentaram as contagens de linfócitos TCD4 < 350 células/ μ l no momento do diagnóstico (Grupo A). Estas pessoas foram subdivididas nos grupos A' e A'' por apresentarem desfechos diferentes em 6 meses e ao final de 1 ano. Com relação ao Grupo A' (n=16) caracteriza-se por pessoas que mantiveram as contagens de linfócitos TCD4 inferiores à 350 células/ μ l desde o diagnóstico (105,6 células/ μ l), em 6 meses (Grupo A1: 233 células/ μ l) até o período de 1 ano (Grupo C1: 206 células/ μ l). Ao final de 1 ano, o Grupo C1 (n=12) encontravam-se com comprometimento imunológico, com 3 pessoas estavam em falha virológica e 9 em supressão virológica. O Grupo D1 apresentava-se com o reestabelecimento nas contagens das células T CD4 (n=4) em supressão virológica após 1 ano. A estimativa da taxa de recuperação imunológica (TRI) no aumento de células foi de 21,2 células/ μ l/mês no primeiro semestre (Grupo A'→A1) e com a diminuição de células de 4,5 células/ μ l/mês no semestre seguinte (Grupo A1→C1).

Com relação ao grupo A'' (n=17), houve a recuperação das quantificações em 6 meses (Grupo A2: 497,12 células/ μ l). Entretanto, ao final de 1 ano, o Grupo C2 apresentou comprometimento imunológico (322,67 células/ μ l) com supressão virológica. O grupo D2 se manteve em recuperação imunológica ao final de 1 ano (587,43 células/ μ l), com 3 pessoas em falha virológica e 11 em supressão virológica. A estimativa da taxa recuperação imunológica no aumento de células T CD4 foi de 50,92 células/ μ l/mês em 6 meses (Grupo A''→A2) e de 15,05 células/ μ l/mês em 1 ano (Grupo A2→D2).

O comprometimento imunológico nas contagens de linfócitos T CD4 (< 350 células/ μ l) foi observado em 45,4% (n=15) das pessoas pertencentes ao Grupo A ao final de 1 ano sob TARV. Considerando apenas o Grupo A' em suas projeções, observa-se que 56,2 % (n=9) das pessoas estavam com comprometimento imunológico em supressão virológica.

Gráfico 5 - Evolução do Estado Imunológico dos Inscritos Acompanhados ao Longo de 1 Ano em TARV com Contagens de Linfócitos T CD4 \geq 350 células/ μ l no Diagnóstico.



T CD4: Linfócitos T CD4 (células/ μ l); M: Média de linfócitos TCD4 (células/ μ l);
DP: Desvio Padrão; CV: Carga Viral (cópias/ml); Porc CD4: Porcentagem de Linfócitos TCD4 (%);
DET: Detectável para carga viral (Falha Viroológica); IND: Indetectável para carga viral (Supressão Viroológica);
TRI: Estimativa da Taxa de Recuperação Imunológica (células/ μ l/mês)

No Gráfico 5, há a projeção das pessoas que não apresentavam comprometimento imunológico no momento do diagnóstico (grupo B). Estas pessoas foram subdivididas em Grupo B' e Grupo B'' conforme o desfecho que apresentaram em 6 meses e 1 ano após o diagnóstico. O grupo B' (n=4) apresentou comprometimento na recuperação imunológica nas contagens de linfócitos TCD4 após 6 meses (Grupo B1: 201,75 células/ μ l), em que 1 pessoa continuou comprometida em suas quantificações (Grupo E: 83 células/ μ l) em falha virológica, entretanto 3 pessoas apresentaram recuperação imunológica (Grupo F1: 543,67 células/ μ l) em supressão virológica. As estimativas das taxas de recuperação imunológicas nas diminuições de linfócitos T CD4 foram de 40,04 células/ μ l/mês no primeiro semestre (Grupo B'→B1) e de 19,8 células/ μ l/mês no último semestre (Grupo B1→E).

Com relação ao Grupo B'' (n=32), houve contínua recuperação imunológica em 6 meses e após 1 ano, elevando as médias para estas pessoas nas contagens de linfócitos T CD4 para 893,06 células/ μ l (Grupo B2) e 909,62 células/ μ l (Grupo F2) respectivamente. Ao final de 1 ano, 6 pessoas estavam em falha virológica e 32 em supressão virológica. A estimativa da taxa de recuperação imunológica no aumento de linfócitos T CD4 foi de 35,19 células/ μ l/mês no primeiro semestre (Grupo B''→B2) e de 2,8 células/ μ l/mês no último semestre (Grupo B2→F2).

O comprometimento imunológico nas contagens de linfócitos T CD4 (< 350 células/ μ l) foi observado em 2,8% (n=1) das pessoas pertencentes ao Grupo B ao final de 1 ano sob TARV.

Considerando-se todas as pessoas (n=69) do Grupo A e do Grupo B nas projeções ao final de 1 ano, 12 pessoas (17%) apresentaram comprometimento imunológico em supressão virológica.

Na tabela 2 observamos os dados imunológicos dos pacientes inscritos no diagnóstico (2016) e após um ano de diagnóstico. Podemos observar que não há mudanças quantitativas significativas nas médias dos linfócitos TCD4 e TCD8 e pouca variação entre suas porcentagens. A relação de TCD4/TCD8 apresentou pouca melhora, aumentando de 0,68 em pacientes com melhor competência imunológica para 0,89. Embora, ainda em valores inferiores a 1. As células T Duplo Negativas eram predominantes com as médias muito próximas entre o momento do diagnóstico e o período de após 1 ano.

TABELA 2 - Médias dos Parâmetros Imunológicos no Diagnóstico e Após 1 Ano de Acompanhamento.

Médias dos Parâmetros Imunológicos no Diagnóstico dos Inscritos Incluídos no Estudo no Ano de 2016 (n=143)												
Intervalos de Contagens Absolutas de Linfócitos	n	%	TCD4 (células/ μ L)	TCD4 (%)	TCD8 (células/ μ L)	TCD8 (%)	Rel. CD4/CD8	TCD3 (células/ μ L)	TCD3 (%)	Total de Linfócitos	Células T DN (%)	Células T DP (%)
1 - 49	6	4,20	27	3,33	678,33	67,5	0,05	727,33	73	1067,83	2,45 (n=6)	0
50 - 99	7	4,90	70,85	7,34	708,86	65,28	0,12	811,86	76	906,83	3,71 (n=7)	0
100 - 199	18	12,59	155,27	10,05	1261,28	65,38	0,16	1468,11	79	1841,89	4,14 (n=17)	0
200 - 349	16	11,19	287,25	16,46	1273,06	60,71	0,29	1539,37	78	2021,93	2,82 (n=14)	25 (n=1)
> 350	96	67,13	737,31	28,22	1257,02	47,15	0,68	2078,7	78	2666,97	2,95 (n=84)	12,50 (n=2)

Médias dos Parâmetros Imunológicos dos Inscritos Incluídos no Estudo Após 1 Ano de Acompanhamento (n=94)												
Intervalos de Contagens Absolutas de Linfócitos	n	%	TCD4 (células/ μ L)	TCD4 (%)	TCD8 (células/ μ L)	TCD8 (%)	Rel. CD4/CD8	TCD3 (células/ μ L)	TCD3 (%)	Total de Linfócitos	Células T DN (%)	Células T DP (%)
1 - 49	1	1,06	27	35	33	44	0,82	60	80	75	1 (n=1)	0
50 - 99	2	2,13	74	8	591	58,5	0,16	701,5	71	958,5	4 (n=2)	0
100 - 199	4	4,26	153	12	680	54,75	0,23	867,5	70	1284	3 (n=4)	0
200 - 349	11	11,70	295,36	20,45	1078,45	53,54	0,44	1513	77	1848,36	3 (n=10)	0
> 350	76	80,85	805,68	31,5	1069,95	39,85	0,89	1951,43	74	2646,42	3 (n=72)	1 (n=1)

DN: Duplo Negativo - DP: Duplo Positivo

Na tabela 3 observamos a associação pelo teste de qui-quadrado de Pearson entre a relação de limiar de comprometimento imunológico com as variáveis dependentes após 1 ano de diagnóstico. A maioria dos inscritos com estado imunológico em contagens superiores a 350 células/ μ L (84,21%) apresentavam supressão virológica ($p=0,02$). Embora haja pouca melhora observada nos dados imunológicos separadamente (tabelas 2), estas mesmas pessoas com melhor quadro imunológico apresentavam melhor relação de linfócitos TCD4/TCD8 ($p < 0,001$).

Tabela 3 – Associação entre a Recuperação Imunológica e as Características Sociodemográficas, Imunológicas e Virológicas pelo Teste de Qui-Quadrado dos Inscritos Acompanhados Após 1 Ano de Diagnóstico.

Variáveis Independentes	Categorias	TCD4 < 350 células/ μ L		TCD4 \geq 350 células/ μ L		Total n	p-value
		n	%	n	%		
Sexo (n=94)	Feminino	3	14,29	18	85,71	21	0,520
	Masculino	15	20,55	58	79,45	73	
Faixa Etária (n=94)	18 - 24	1	7,69	12	92,31	13	0,353
	25 - 29	1	7,69	12	92,31	13	
	30 - 34	5	21,74	18	78,26	23	
	35 - 39	3	21,43	11	78,57	14	
	40 - 44	5	41,67	7	58,33	12	
	45 - 49	2	20	8	80	10	
	> 50	1	11,11	8	88,89	9	
	Raça/Cor (n=94)	Branca	7	14,58	41	85,42	
Parda	5	16,13	26	83,87	31		
Preta	6	40	9	60	15		
Grau de Escolaridade (n=91)	Alfab. e Analfabetos	1	33,33	2	66,67	3	0,275
	Fundamental I	2	66,67	1	33,33	3	
	Fundamental II	1	11,11	8	88,89	9	
	Médio Completo	9	25,71	26	74,29	35	
	Médio Incompleto	1	11,11	8	88,89	9	
	Superior Completo	3	15,79	16	84,21	19	
	Superior Incomp.	1	7,69	12	92,31	13	
Estado Civil (n=91)	Solteiro	12	20,34	47	79,66	59	0,272
	Casado ou União	2	10	18	90	20	
	Separados e Viúvos	4	33,33	8	66,67	12	

Tabela 3 – Continuação - Teste de Qui-Quadrado entre as Variáveis Dependentes de CD4 dos Inscritos Acompanhados Após 1 Ano de Diagnóstico com as Variáveis Independentes.

Variáveis Independentes	Categorias	TCD4 < 350		TCD4 ≥ 350		Total n	p value
		n	%	n	%		
Bairro (n=93)	Área Continental	1	100	0	0	1	0,071
	Centro Histórico	3	23,08	10	76,92	13	
	Orla e Intermediária	14	24,14	44	75,86	58	
	Morros	0	0	5	100	5	
	Zona Noroeste	0	0	15	100	15	
	Outro Município	0	0	1	100	1	
	Com Quem Reside (n=87)	Sozinho/Albergue	6	35,29	11	64,71	
Família	10	19,61	41	80,39	51		
Companheiro	1	7,69	12	92,31	13		
Amigos	1	16,67	5	83,33	6		
Estado Sorol. do Comp. (n=18)	Não Reagente	0	0	7	100	7	0,231
	Reagente	2	18,18	9	81,82	11	
Orientação Sexual (n=91)	Heterossexual	6	16,22	31	83,78	37	0,48
	HSH	12	22,22	42	77,78	54	
Filhos (n=92)	Filhos	7	24,14	22	75,86	29	0,453
	Sem Filhos	11	17,46	52	82,54	63	
Parceiro Fixo (n=86)	Sim	5	14,29	30	85,71	35	0,394
	Não	11	21,57	40	78,43	51	
Parc. no Último Ano (n=90)	Nenhum	2	40	3	60	5	0,163
	Apenas Um	2	8,33	22	91,67	24	
	Vários	14	22,95	47	77,05	61	
Uso de Preservativos (n=86)	Nunca	5	16,67	25	83,33	30	0,863
	Às Vezes	10	21,74	36	78,26	46	
	Sempre	2	20	8	80	10	
Saúde Mental (n=91)	Sim	6	25	18	75	24	0,454
	Não	12	17,91	55	82,09	67	
Uso de Drogas (n=88)	Álcool	4	30,77	9	69,23	13	0,815
	Álcool e outras	2	13,33	13	86,67	15	
	Cocaína e Outras	3	16,67	15	83,33	18	
	Maconha	0	0	2	100	2	
	Outras	1	16,67	5	83,33	6	
	Não Usavam	8	23,53	26	76,47	34	
Prática de Ativ. Física (n=87)	Sim	3	13,04	20	86,96	23	0,291
	Não	15	23,44	49	76,56	64	

Tabela 3 – Continuação - Teste de Qui-Quadrado entre as Variáveis Dependentes de CD4 dos Inscritos Acompanhados Após 1 Ano de Diagnóstico com as Variáveis Independentes.

Variáveis Independentes	Categorias	TCD4 < 350		TCD4 ≥ 350		Total	p value
		n	%	n	%	n	
Estado Viroológico (n=90)	Falha Viroológica	6	42,86	8	57,14	14	0,02
	Supressão Viroológica	12	15,79	64	84,21	76	
Relação Linf. TCD4/TCD8 (n=94)	< 0,4	12	57,14	9	42,86	21	< 0,001
	0,4 - 0,69	2	8,7	21	91,3	23	
	0,7 - 0,99	4	18,18	18	81,82	22	
	> 1,0	0	0	28	100	28	
Porcentagem de Células T Duplo Negativo (n=88)	0,1 - 2,5	5	12,2	36	87,8	41	0,291
	2,6 - 5,0	9	23,68	29	76,32	38	
	5,1 - 7,5	3	37,5	5	62,5	8	
	> 7,5	0	0	1	100	1	
TARV (n=89)	3x1	10	19,23	42	80,77	52	0,069
	2x1 + Dolutegravir	1	5,56	17	94,44	18	
	2x1 + A + R	4	50	4	50	8	
	Outros	2	18,18	9	81,82	11	
Índice de Adesão ao TARV (n=93)	< 50	5	45,45	6	54,55	11	0,064
	50 - 94	6	17,14	29	82,86	35	
	> 95	7	14,89	40	85,11	47	

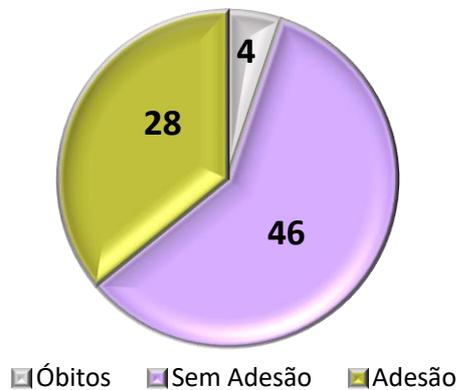
Na Tabela 4 observamos as associações dos limiares de contagens de linfócitos TCD4 após 1 ano de diagnóstico com as variáveis imunológicas ao diagnóstico. A recuperação imunológica foi associada ($p < 0,0001$) com os valores absolutos de linfócitos TCD4 > 350 células/ μ l ao diagnóstico. A falha imunológica foi mais associada com as faixas inferiores a 200 células/ μ l, embora a análise apresente uma amostra reduzida para a análise.

Tabela 4 - Teste de Qui-Quadrado entre o Comprometimento e a Recuperação Imunológicas após 1 Ano dos Inscritos Acompanhados com as Variáveis Independentes ao Diagnóstico.

Variáveis Independentes	Categorias	TCD4 < 350		TCD4 \geq 350		Total n	p value
		n	%	n	%		
Valores Absolutos de Linfócitos T CD4 no Diagnóstico (células/ μ l) (n=72)	1 - 49	3	75	1	25	4	< 0,001
	50 - 99	1	20	4	80	5	
	100 - 199	7	58,33	5	41,67	12	
	200 - 349	1	9,09	10	90,91	11	
	≥ 350	0	0	40	100	40	
Porcentagens de Linfócitos T CD4 no Diagnóstico (%) (n=72)	0 - 4.9	3	75	1	25	4	0,002
	5 - 9.9	3	25	9	75	12	
	10 - 19.9	5	27,78	13	72,22	18	
	20 - 29.9	1	3,85	25	96,15	26	
	≥ 30	0	0	12	100	12	
Relação TCD4/TCD8 (n=72)	< 0,4	11	26,19	31	73,81	42	0,08
	0,4 - 0,69	1	5,88	16	94,12	17	
	0,7 - 0,99	0	0	8	100	8	
	$\geq 1,0$	0	0	5	100	5	
Células T Duplo Negativas (%) (n=67)	< 2.5	3	9,09	30	90,91	33	0,176
	2.6 - 5	7	26,92	19	73,08	26	
	≥ 5	1	12,5	7	87,5	8	

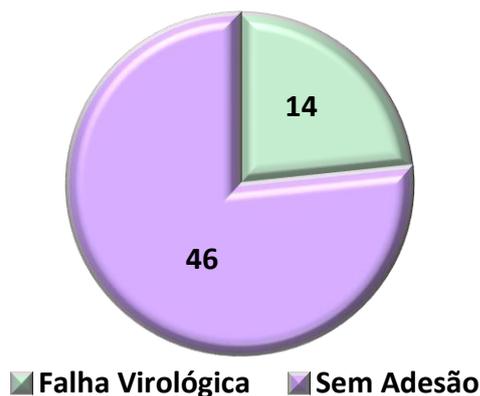
14.4 Resultados Viroológicos

Gráfico 6 – Indicador de Adesão dos Antirretrovirais Inscritos que Não Fizeram Acompanhamento pelo Centro de Referência Após 1 Ano de Diagnóstico.



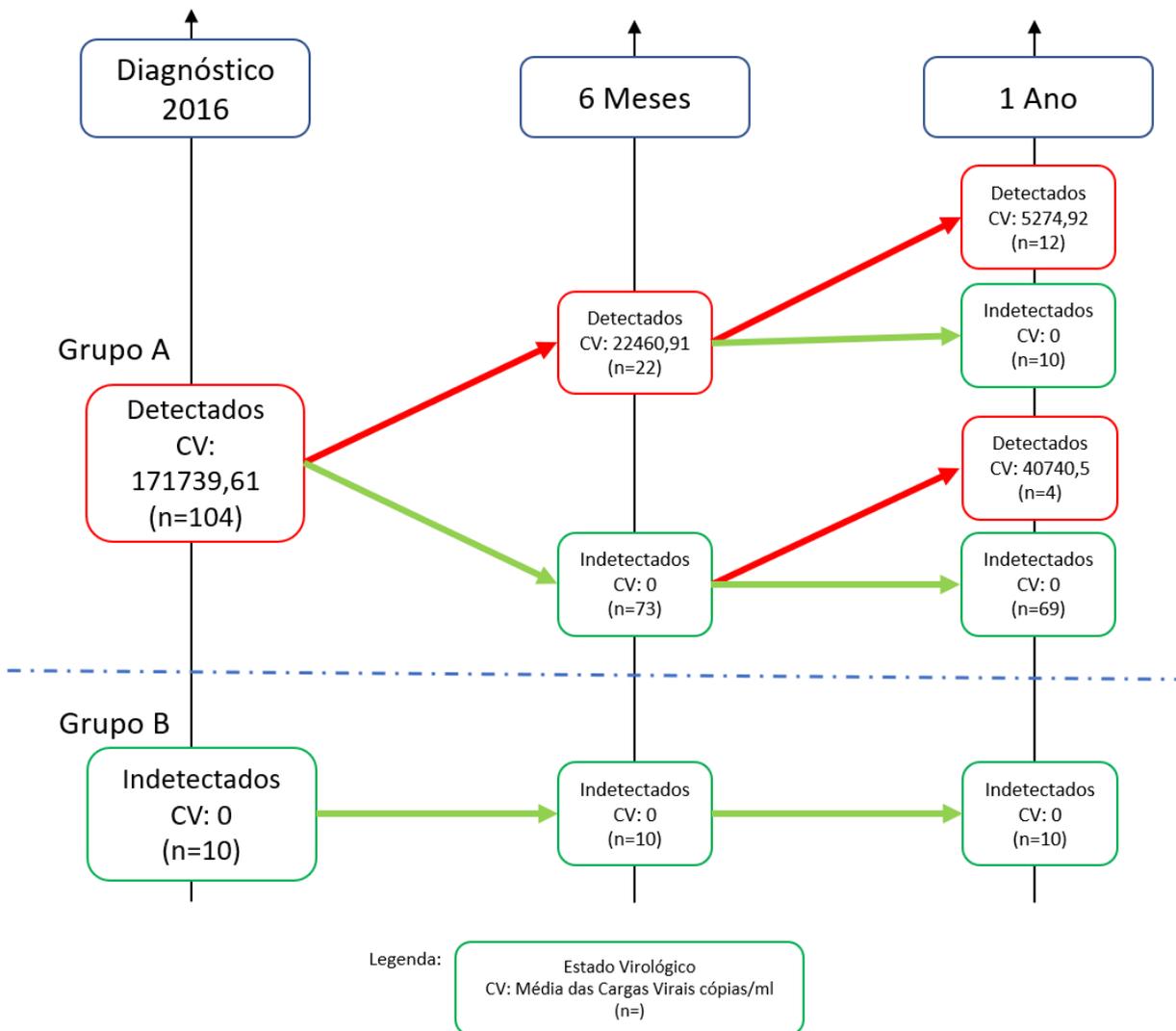
Após um ano de diagnóstico e inscrição no SAE Adulto, verificou-se com uma única fonte de dados (Siclom) a retirada e análise da adesão aos TARV no Grupo de Não Acompanhados pela retirada das drogas pelo método PDC (Proporções de Dias Cobertos). Pode-se constatar que deste inscrito, 28 pessoas estavam em adesão, 46 pessoas não tinham adesão ideal aos TARV e houve 4 óbitos.

Gráfico 7 – Inscritos no Centro de Referência com Possível Falha Viroológica Após 1 Ano de Diagnóstico Considerando as Cargas Virais ou o Indicador de Adesão aos ARV (n=60).



Nos inscritos Acompanhados encontramos 14 pessoas com falha virológica determinados pela carga viral, e nos inscritos Não Acompanhados encontramos 46 pessoas sem a adesão ideal e provável falha virológica após 1 ano de diagnóstico. Com isso há aproximadamente 31% das 193 pessoas inscritas no ano de 2016 em provável falha virológica após 1 ano de diagnóstico.

Gráfico 8 - Projeção do Estado Viroológico ao Longo do Estudo em Inscritos Acompanhados



No gráfico 8 podemos observar a projeção dos dois grupos categorizados ao longo de 6 meses e 1 ano após o diagnóstico. No grupo A (n=104) foram observados os inscritos que apresentam cópias virais no momento do diagnóstico. Neste grupo, 6 meses após o diagnóstico, 73 pacientes estavam indetectáveis e 22 pacientes apresentavam falha virológica. Dos 73 pacientes em supressão virológica, 4 apresentaram falha virológica após 6 meses, ou seja, um ano após o diagnóstico. Já com os pacientes em falha virológica em 6 meses de diagnóstico (n=22), 12 continuam detectáveis e apenas 10 conseguem atingir a supressão virológica.

Com o Grupo B (n=10), em que apresentavam supressão virológica no primeiro exame de quantificação de carga viral, todos permaneceram em supressão virológica em 6 meses e 1 ano após o diagnóstico.

Na tabela 5 observamos a associação pelo teste de qui-quadrado de Pearson entre a supressão virológica e as variáveis independentes. Houve associação entre o sexo masculino (84,62%) para os que obtiveram supressão virológica ($p=0,04$). Também se observou a associação dos mesmos em supressão virológica morando com um companheiro ($p=0,04$). A maioria em supressão virológica obteve associação ($p=0,032$) como orientação sexual a heterossexualidade (95,56%), apresentando parceiros fixos (95,45%) com um ou nenhum parceiro no último ano (100%).

Houve associação com os intervalos mais baixos para as contagens de linfócitos TCD4 (<100 células/ μ l) com a supressão virológica, embora com pouco representatividade. A supressão virológica em maior representatividade ($n=72$) apresentou 88,89% de associação com valores superiores a 350 células/ μ l ($p=0,003$).

A supressão virológica foi associada ao regime de ARV de 3x1 e 2x1 + Dolutegravir.

Com relação ao índice de adesão ao TARV, houve associação significativa da supressão virológica ($p < 0,001$) com o a adesão preconizada (100%).

Tabela 5 – Associação da Falha e a Supressão Viroológica com as Características Sociodemográficas, Viroológicas e Imunológicas pelo Teste de Qui-quadrado dos Inscritos Acompanhados Após 1 Ano no SAE de Santos.

Variáveis Independentes	Categorias	Falha Viroológica		Supressão Viroológica		Total	p-value
		n	%	n	%	n	
Sexo (n= 115)	Feminino	0	0	24	100	24	0,040
	Masculino	14	15,38	77	84,62	91	
Faixa Etária (n= 115)	18 - 24	3	21,43	11	78,57	14	0,322
	25 - 29	2	13,33	13	86,67	15	
	30 - 34	3	9,38	29	90,63	32	
	35 - 39	1	5,26	18	94,74	19	
	40 - 44	2	15,38	11	84,62	13	
	45 - 49	3	30	7	70	10	
	> 50	0	0	12	100	12	
Raça/Cor (n=115)	Branca	8	12,7	55	87,3	63	0,777
	Parda	5	13,51	32	86,49	37	
	Preta	1	6,67	14	93,33	15	
Grau de Escolaridade (n=111)	Alfab. e Analf.	1	25	3	75	4	0,701
	Fundamental I	0	0	3	100	3	
	Fundamental II	0	0	14	100	14	
	Médio Completo	5	12,2	36	87,8	41	
	Médio Incompleto	2	16,67	10	83,33	12	
	Superior Completo	4	18,18	18	81,82	22	
	Superior Incomp.	2	13,33	13	86,67	15	
Estado Civil (n=111)	Solteiro	9	13,64	57	86,36	66	0,078
	Casado ou União	1	3,33	29	96,67	30	
	Separados e Viúvos	4	26,67	11	73,33	15	
Bairro (n= 115)	Área Continental	0	0	1	100	1	0,983
	Centro Histórico	2	13,33	13	86,67	15	
	Orla e Interm.	10	13,16	66	86,84	76	
	Morros	1	12,5	7	87,5	8	
	Zona Noroeste	1	7,14	13	92,86	14	
	Outro Município	0	0	1	100	1	
Com Quem Reside (n=105)	Sozinho/Albergue	6	30	14	70	20	0,040
	Família	7	12,28	50	87,72	57	
	Companheiro	0	0	22	100	22	
	Amigos	1	16,67	5	83,33	6	
Estado Sorol. do Comp. (n=24)	Não Reagente	1	11,11	8	88,89	9	0,703
	Reagente	1	6,67	14	93,33	15	
Orientação Sexual (n=111)	Heterossexual	2	4,44	43	95,56	45	0,032
	HSH	12	18,18	54	81,82	66	
Filhos (n=112)	Filhos	4	10,81	33	89,19	37	0,704
	Sem Filhos	10	13,33	65	86,67	75	

Tabela 5 - Continuação - Associação da Falha e a Supressão Viroológica com as Características Sociodemográficas, Viroológicas e Imunológicas pelo Teste de Qui-quadrado dos Inscritos Acompanhados Após 1 Ano no SAE de Santos.

Variáveis Independentes	Categorias	Falha Viroológica		Supressão Viroológica		Total	p-value
		n	%	n	%	n	
Parceiro Fixo (n=106)	Sim	2	4,55	42	95,45	44	0,041
	Não	11	17,74	51	82,26	62	
Parc. no Último Ano (n=110)	Nenhum	0	0	5	100	5	0,015
	Apenas Um	0	0	33	100	33	
	Vários	14	19,44	58	80,56	72	
Uso de Preservativos (n=107)	Nunca	2	4,76	40	95,24	42	0,077
	Às Vezes	10	19,61	41	80,39	51	
	Sempre	1	7,14	13	92,86	14	
Saúde Mental (n=111)	Sim	4	12,9	27	87,1	31	0,954
	Não	10	12,5	70	87,5	80	
Uso de Drogas (n=108)	Álcool	0	0	17	100	17	0,217
	Álcool e outras	3	17,65	14	82,35	17	
	Cocaína e Outras	5	23,81	16	76,19	21	
	Maconha	0	0	4	100	4	
	Outras	2	25	6	75	8	
	Não Usavam	4	9,76	37	90,24	41	
Prática de Ativ. Física (n=106)	Sim	4	12,12	29	87,88	33	0,861
	Não	8	10,96	65	89,04	73	
Valores Absolutos de Linf. TCD4 em células/ μ L (n=90)	0 - 49	0	0	1	100	1	0,003
	50 - 99	2	100	0	0	2	
	100 - 199	2	50	2	50	4	
	200 - 349	2	18,18	9	81,82	11	
	> 350	8	11,11	64	88,89	72	
Relação Linf. TCD4/TCD8 (n=90)	< 0,4	6	30	14	70	20	0,102
	0,4 - 0,69	3	13,04	20	86,96	23	
	0,7 - 0,99	4	19,05	17	80,95	21	
	> 1,0	1	3,85	25	96,15	26	
Porcentagem de Células T Duplo Negativo (n=84)	0,1 - 2,5	4	10	36	90	40	0,247
	2,6 - 5,0	6	17,14	29	82,86	35	
	5,1 - 7,5	3	37,5	5	62,5	8	
	> 7,5	0	0	1	100	1	
TARV (n=111)	3x1	6	9,38	58	90,63	64	0,048
	2x1 + Dolutegravir	1	3,7	26	96,3	27	
	2x1 + A + R	3	37,5	5	62,5	8	
	Outros	2	16,67	10	83,33	12	
Índice de Adesão ao TARV (n=115)	< 50	10	100	0	0	10	< 0,001
	50 - 94	4	8,89	41	91,11	45	
	> 95	0	0	60	100	60	

14.5 Resultados de Adesão

Na tabela 6, com os inscritos acompanhados durante o período de 1 ano após o diagnóstico, podemos constatar que aqueles que não apresentaram adesão ideal ao TARV, apresentaram falha virológica ($p < 0,001$). Outro dado já confirmado para a supressão virológica em inscritos que viviam com um companheiro (a), também é associado aqui na adesão ao TARV (72,73%).

A relação de Linfócitos TCD4/TCD8 foi superior em todos os intervalos entre os inscritos com adesão ao TARV.

A adesão foi associada nos inscritos moradores do centro histórico e os inscritos sem adesão ideal moravam predominantemente na orla e Intermediária ($p=0,032$).

As mulheres em acompanhamento não apresentaram falha virológica, enquanto 15,38% dos homens apresentaram.

Tabela 6 – Associação entre o Índice de Adesão dos Pacientes Acompanhados Após 1 Ano de Diagnóstico com as Características Sociodemográficas, Imunológicas e Viroológicas pelo Teste de Qui-Quadrado após 1 ano de Diagnóstico.

Características Sócio/Demográficas	Categorias	Sem Adesão ao TARV		Adesão ao TARV		Total n	p - value
		n	%	n	%		
Sexo (n=115)	Feminino	9	37,5	15	62,5	24	0,255
	Masculino	46	50,55	45	49,45	91	
Faixa Etária (n=115)	18 - 24	8	57,14	6	42,86	14	0,355
	25 - 29	9	60	6	40	15	
	30 - 34	14	43,75	18	56,25	32	
	35 - 39	10	52,63	9	47,37	19	
	40 - 44	7	53,85	6	46,15	13	
	45 - 49	5	50	5	50	10	
	> 50	2	16,67	10	83,33	12	
	Raça/Cor (n=115)	Branca	34	53,97	29	46,03	
Parda	14	37,84	23	62,16	37		
Preta	7	46,67	8	53,33	15		
Grau de Escolaridade (n=111)	Alfab. e Analfabetos	2	50	2	50	4	0,431
	Fundamental I	1	33,33	2	66,67	3	
	Fundamental II	5	35,71	9	64,29	14	
	Médio Completo	20	48,78	21	51,22	41	
	Médio Incompleto	9	75	3	25	12	
	Superior Completo	10	45,45	12	54,55	22	
	Superior Incomp.	5	33,33	10	66,67	15	
Estado Civil (n=111)	Solteiro	34	51,52	32	48,48	66	0,220
	Casado ou União	10	33,33	20	66,67	30	
	Separados e Viúvos	8	53,33	7	46,67	15	
Bairro (n=115)	Área Continental	1	100	0	0	1	0,032
	Centro Histórico	4	26,67	11	73,33	15	
	Orla e Intermediária	39	51,32	37	48,68	76	
	Morros	7	87,5	1	12,5	8	
	Zona Noroeste	4	28,57	10	71,43	14	
	Outro Município	0	0	1	100	1	
	Com Quem Reside (n=105)	Sozinho/Albergue	11	55	9	45	
Família	27	47,37	30	52,63	57		
Estado Sorol. do Comp. (n=24)	Companheiro	6	27,27	16	72,73	22	0,728
	Amigos	6	100	0	0	6	
	Não Reagente	3	33,33	6	66,67	9	
	Reagente	4	26,67	11	73,33	15	

Tabela 6 - Continuação - Associação entre o Índice de Adesão dos Pacientes Acompanhados Após 1 Ano de Diagnóstico com as Características Sociodemográficas, Imunológicas e Viroológicas pelo Teste de Qui-Quadrado após 1 ano de Diagnóstico.

Características Sócio/Demográficas	Categorias	Sem Adesão ao TARV		Adesão ao TARV		Total n	p - value
		n	%	n	%		
Orientação Sexual (n=111)	Heterossexual	19	42,22	26	57,78	45	0,420
	HSH	33	50	33	50	66	
Filhos (n=112)	Filhos	17	45,95	20	54,05	37	0,838
	Sem Filhos	36	48	39	52	75	
Parceiro Fixo (n=106)	Sim	16	36,36	28	63,64	44	0,086
	Não	33	53,23	29	46,77	62	
Parc. no Último Ano (n=110)	Nenhum	2	40	3	60	5	0,278
	Apenas Um	12	36,36	21	63,64	33	
	Vários	38	52,78	34	47,22	72	
Uso de Preservativos (n=107)	Nunca	17	40,48	25	59,52	42	0,580
	Às Vezes	26	50,98	25	49,02	51	
	Sempre	7	50	7	50	14	
Saúde Mental (n=111)	Sim	16	51,61	15	48,39	31	0,531
	Não	36	45	44	55	80	
Uso de Drogas (n=108)	Álcool	6	35,29	11	64,71	17	0,109
	Álcool e outras	10	58,82	7	41,18	17	
	Cocaína e Outras	13	61,9	8	38,1	21	
	Maconha	2	50	2	50	4	
	Outras	6	75	2	25	8	
	Não Usavam	14	34,15	27	65,85	41	
Prática de Ativ. Física (n=106)	Sim	17	51,52	16	48,48	33	0,547
	Não	33	45,21	40	54,79	73	
Estado Viroológico (n=115)	Falha Viroológica	14	100	0	0	14	< 0,001
	Supressão Viroológica	41	40,59	60	59,41	101	
Valores Absolutos de Linf. TCD4 em células/ μ L (n=90)	0 - 49	1	100	0	0	1	0,073
	50 - 99	2	100	0	0	2	
	100 - 199	4	100	0	0	4	
	200 - 349	4	36,36	7	63,64	11	
	> 350	32	44,44	40	55,56	72	
Relação Linf. TCD4/TCD8 (n=90)	< 0,4	16	80	4	20	20	0,005
	0,4 - 0,69	11	47,83	12	52,17	23	
	0,7 - 0,99	9	42,86	12	57,14	21	
	> 1,0	7	26,92	19	73,08	26	
Porcentagem de Células T Duplo Negativo (n=84)	0,1 - 2,5	19	47,5	21	52,5	40	0,76
	2,6 - 5,0	16	45,71	19	54,29	35	
	5,1 - 7,5	4	50	4	50	8	
	> 7,5	1	100	0	0	1	

Tabela 6 - Continuação - Associação entre o Índice de Adesão dos Pacientes Acompanhados Após 1 Ano de Diagnóstico com as Características Sociodemográficas, Imunológicas e Viroológicas pelo Teste de Qui-Quadrado após 1 ano de Diagnóstico.

Características Sócio/Demográficas	Categorias	Sem Adesão ao TARV		Adesão ao TARV		Total n	p - value
		n	%	n	%		
TARV (n=88)	3x1	23	45,1	28	54,9	51	0,958
	2x1 + Dolutegravir	8	44,44	10	55,56	18	
Filhos (n=112)	2x1 + A + R	4	50	4	50	8	
	Outros	6	54,55	5	45,45	11	

Na Tabela 7, em que se verifica a associação pelo teste de qui-quadrado do índice de adesão de todos os pacientes acompanhados e não acompanhados pelo SAE de Santos, não encontramos nenhuma associação entre as variáveis relacionadas.

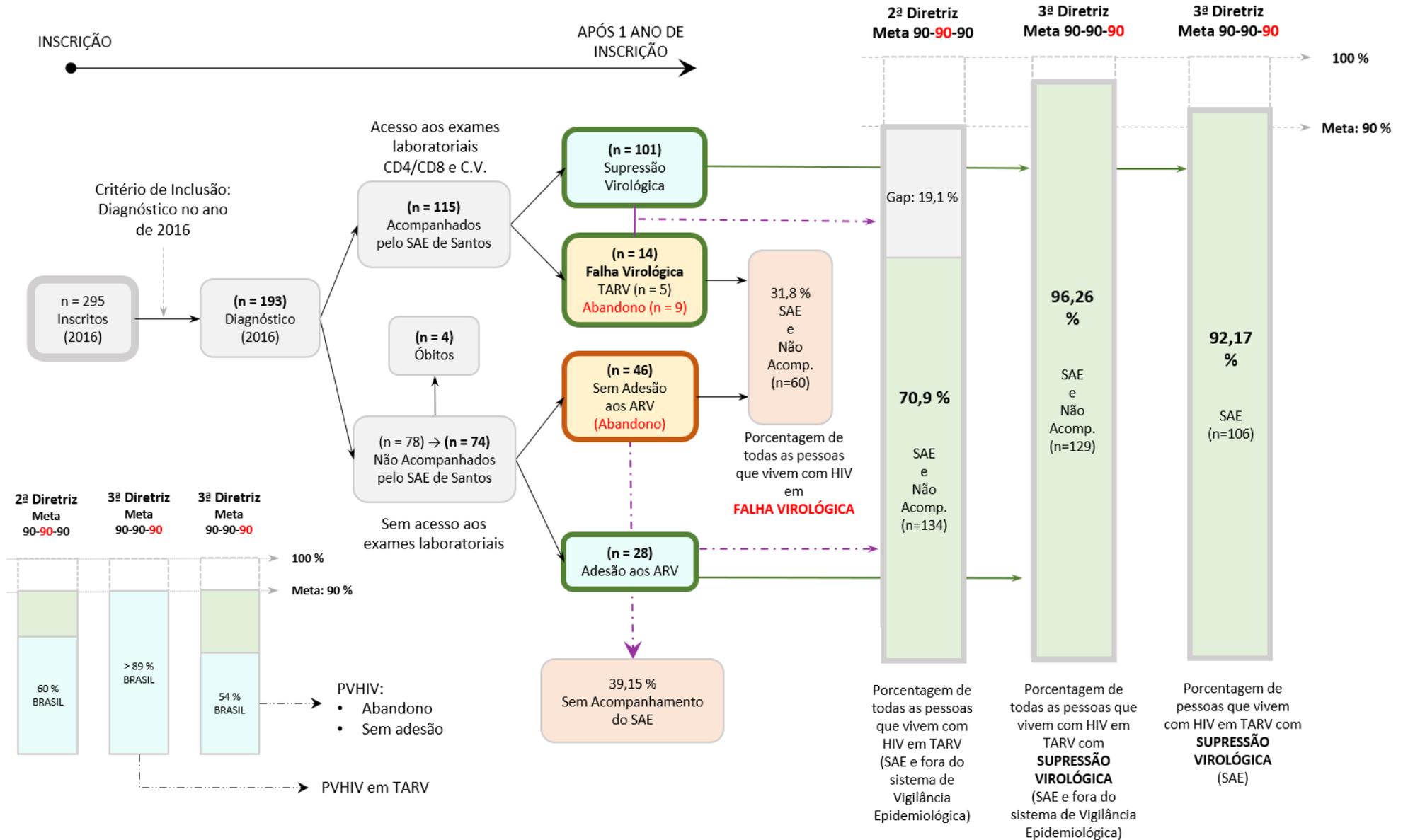
Tabela 7 – Associação entre as o Índice de Adesão de Todos os Inscritos no SAE de Santos com as Características Sociodemográficas e Tratamento Antirretroviral pelo Teste de Qui-Quadrado Após 1 Ano de Diagnóstico.

Características Sócio/Demográficas	Categorias	Adesão ao TARV		Sem Adesão ao TARV		Total n	p - value
		n	%	n	%		
Sexo (n=189)	Feminino	19	52,78	17	47,22	36	0,406
	Masculino	69	45,1	84	54,9	153	
Faixa Etária (n=189)	18 - 24	12	41,38	17	58,62	29	0,061
	25 - 29	9	33,33	18	66,67	27	
	30 - 34	20	45,45	24	54,55	44	
	35 - 39	15	51,72	14	48,28	29	
	40 - 44	6	31,58	13	68,42	19	
	45 - 49	8	47,06	9	52,94	17	
	> 50	18	75	6	25	24	
Raça/Cor (n=189)	Branca	50	45,45	60	54,55	110	0,881
	Parda	27	50,94	26	49,06	53	
	Preta	9	42,86	12	57,14	21	
	Outras	2	40	3	60	5	
Grau de Escolaridade (n=183)	Alfab. e Analfabetos	3	42,86	4	57,14	7	0,275
	Fundamental I	4	66,67	2	33,33	6	
	Fundamental II	9	45	11	55	20	
	Médio Completo	24	40	36	60	60	
	Médio Incompleto	6	30	14	70	20	
	Superior Completo	25	55,56	20	44,44	45	
	Superior Incomp.	15	60	10	40	25	
Estado Civil (n=182)	Solteiro	53	46,9	60	53,1	113	0,836
	Casado ou União	25	50	25	50	50	
	Separados e Viúvos	8	42,11	11	57,89	19	
Bairro (n=188)	Área Continental	1	50	1	50	2	0,383
	Centro Histórico	13	54,17	11	45,83	24	
	Orla e Intermediária	56	47,06	63	52,94	119	
	Morros	1	11,11	8	88,89	9	
	Zona Noroeste	16	50	16	50	32	
	Outro Município	1	50	1	50	2	
	Com Quem Reside (n=175)	Sozinho/Albergue	13	43,33	17	56,67	
Família	46	50,55	45	49,45	91		
Companheiro	22	51,16	21	48,84	43		
Amigos	1	9,09	10	90,91	11		

Tabela 7 – Continuação – Associação entre as o Índice de Adesão de Todos os Inscritos no SAE de Santos com as Características Sociodemográficas e Tratamento Antirretroviral pelo Teste de Qui-Quadrado Após 1 Ano de Diagnóstico.

Características Sócio/Demográficas	Categorias	Adesão aos TARV		Sem Adesão aos TARV		Total n	p - value
		n	%	n	%		
Estado Sorol. do Comp. (n=42)	Não Reagente	9	42,86	12	57,14	21	0,121
	Reagente	14	66,67	7	33,33	21	
Orientação Sexual (n=182)	Heterossexual	33	44	42	56	75	0,462
	HSH	53	49,53	54	50,47	107	
Filhos (n=182)	Filhos	26	44,07	33	55,93	59	0,551
	Sem Filhos	60	48,78	63	51,22	123	
Parceiro Fixo (n=174)	Sim	42	50,6	41	49,4	83	0,464
	Não	41	45,05	50	54,95	91	
Parc. no Último Ano (n=181)	Nenhum	6	60	4	40	10	0,441
	Apenas Um	34	50,75	33	49,25	67	
	Vários	45	43,27	59	56,73	104	
Uso de Preservativos (n=176)	Nunca	28	45,16	34	54,84	62	0,926
	Às Vezes	43	48,31	46	51,69	89	
	Sempre	12	48	13	52	25	
Saúde Mental (n=179)	Sim	24	50	24	50	48	0,751
	Não	62	47,33	69	52,67	131	
Uso de Drogas (n=176)	Álcool	16	53,33	14	46,67	30	0,076
	Álcool e outras	9	36	16	64	25	
	Cocaína e Outras	9	31,03	20	68,97	29	
	Maconha	2	25	6	75	8	
	Outras	7	50	7	50	14	
	Não Usavam	41	58,57	29	41,43	70	
Prática de Ativ. Física (n=173)	Sim	24	42,86	32	57,14	56	0,408
	Não	58	49,57	59	50,43	117	
TARV (n=166)	3x1	53	49,07	55	50,93	108	0,731
	2x1 + Dolutegravir	17	58,62	12	41,38	29	
	2x1 + A + R	5	41,67	7	58,33	12	
	Outros	8	47,06	9	52,94	17	

Gráfico 9 – Resultados da 2ª e da 3ª Diretrizes da Meta 90-90-90 Após 1 Ano na População Inscrita no Sistema de Vigilância Epidemiológica de Santos (SAE) que vivem com HIV no ano de 2016.



No Gráfico 9 observamos a projeção da população de inscritos no ano de 2016 no Serviço de Vigilância Epidemiológica SAE de Santos. O tratamento antirretroviral e a supressão virológica são relacionados com a população para a observação do estado das diretrizes da meta 90-90-90.

Houve o cumprimento da meta na população estuda para a 3ª diretriz da meta, pois 90,2 % de todas as pessoas que estavam em TARV alcançaram a supressão virológica. Quando observamos a supressão virológica apenas nos inscritos acompanhados pelo serviço em vigilância em TARV, a supressão virológica sofre pouca alteração.

A 2ª diretriz da meta não é alcançada por todos os inscritos que vivem com HIV que estão em TARV (68,2 %).

De todos os inscritos que vivem com HIV, acompanhados e não acompanhados pelo SAE de Santos, a falha virológica foi de 31,8%.

14.7 Pessoas Vivendo com HIV Não Acompanhadas pelo Sistema de Vigilância Epidemiológica

Na tabela 9 observamos os dados dos inscritos no ano de 2016 Não Acompanhados pelo Sae de Santos. Como estes inscritos não apresentavam os dados virológicos e imunológicos, foram excluídos da caracterização imunológica e virológica, conforme os critérios de inclusão. A adesão obtida pela dispensação dos ARV, foi obtida pelo Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom). Nestes inscritos, observamos um predomínio de HSH (n=42) composta por jovens adultos com idade média de 33,1 anos. A adesão aos ARV foi alcançada pela menor parte desta população (n=20). A maioria dos homens com orientação sexual declarada para a heterossexualidade não alcançou a adesão ideal (n=16), assim como a maioria das mulheres deste grupo (n=8).

Tabela 8 - Dados dos Inscritos no ano de 2016 diagnosticados com HIV Não Acompanhados no Serviço de Vigilância Epidemiológica de Santos (SAE) após 1 ano de inscrição (n=74).

	Orientação Sexual	n	Idade Média (anos)	DP (anos)	Adesão Média (%)	DP (%)	Adesão ≥ 95 (%)	DP (%)	Adesão < 95 (%)	DP (%)
Sexo Masculino	HSH	42	33,1	11,9	66,8	41,2	98,2 (n=20)	1,7	38,4 (n=22)	39,1
Sexo Masculino	Heterossexual	20	40,6	11,3	71,5	32,7	97,7 (n=4)	2,2	65 (n=16)	33,5
Sexo Feminino	Heterossexual	12	38,4	10,2	54,4	43	96,7 (n=4)	2,4	33,2 (n=8)	37

HSH: Homens que Fazendo Sexo com Homens

DP: Desvio Padrão

15. Discussão

15.1 Discussão – Recuperação Imunológica

A aplicação das diretrizes mundiais no diagnóstico, na acessibilidade ao tratamento e na supressão virológica no enfrentamento do HIV, não são suficientes para garantir a recuperação imunológica das pessoas que vivem com a infecção.

A inexistência de um protocolo de ações que verifiquem precocemente a possibilidade da falha imunológica em pessoas sob TARV, alertam para um acompanhamento mais minucioso desde o início do diagnóstico, como foi detectada no estudo aqui apresentado.

Este estudo trouxe informações imunológicas da população recém matriculada no sistema de atendimento público em pessoas que vivem com HIV no ano de 2016. As médias das contagens de linfócitos TCD4 e TCD8 neste ano de diagnóstico apresentaram valores superiores ao valor mínimo de uma população sem a infecção, com melhora significativa mesmo após 1 ano de TARV.

As médias globais de contagens de linfócitos TCD4 aumentaram ao longo dos anos desde o início do século XXI no momento do diagnóstico, em parte favorecidos pela melhora no acesso às testagens. Ações proporcionadas por países e governos, organizações não governamentais, fundos globais e de doações favoreceram diagnósticos mais precoces e com menor comprometimento imunológico (leDEA and COHERE Cohort Collaborations, 2018).

O incentivo para o diagnóstico precoce evoluiu no mundo na medida em que os estudos demonstram a necessidade do início do tratamento imediato independentemente das contagens de células TCD4, o que impacta na 1ª diretriz da Meta 90-90-90, bem como a importância da intransmissibilidade do HIV. No Brasil, as campanhas iniciais no enfrentamento do HIV datam desde os anos 1998. As ações com o apoio do Ministério da Saúde e de outras instituições foram veiculadas em rádio, televisão, impressões gráficas, eventos, filmes e mídia jornalística. Entretanto, as abordagens iniciais eram focadas na prevenção e conscientização sobre a infecção pelo HIV em grupos com maior vulnerabilidade. Nos anos anteriores a preconização para o diagnóstico precoce (colocar o ano), já se veiculava campanhas para o conhecimento do estado sorológico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Com o advento da Meta 90-90-90, as campanhas para o diagnóstico precoce se tornaram essenciais para satisfazer a 1ª diretriz desta meta (UNAIDS, 2015). A

acessibilidade ao diagnóstico manteve campanhas em eventos e datas comemorativas, como propiciou o desenvolvimento do uso de testes rápidos, com menor custo, (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019) e a implementação de autotestes de distribuição gratuita ou com a sua compra em estabelecimentos de saúde, nos quais a própria pessoa pode realizar a sua testagem em privacidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Embora as médias dos linfócitos TCD4 para a população estudada no SAE de Santos apresentarem contagens dentro dos valores de referência, tanto no diagnóstico como após 1 ano, a observação destas células em intervalos estratificados inferiores a 350 células/ μ l, leva a diferentes desfechos após 1 ano de TARV. Nos inscritos que apresentaram contagens de linfócitos TCD4 inferiores a 200 células/ μ l, mantiveram a imunossupressão mesmo após 1 ano de TARV em supressão virológica.

A obtenção da supressão virológica preconizada pela 3ª diretriz da meta 90-90-90, pode não garantir uma recuperação imunológica satisfatória quando estas pessoas apresentarem um grave comprometimento imunológico ao diagnóstico, como ocorre com população do SAE de Santos estudada.

A elegibilidade que caracterizou as pessoas em responsivas e não responsivas na população estudada do SAE de Santos, ou seja, o referencial de contagens superiores e inferiores a 350 células/ μ l, apresentou diferentes cinéticas durante 1 ano de análise. A taxa de recuperação imunológica observada é maior nos 6 primeiros meses do TARV, o que corrobora com estudos anteriores (CORBEAU, 2011; KIM, 2015). O restabelecimento imunológico assume uma cinética na reconstituição celular que, dependendo do estado de comprometimento ao diagnóstico, pode não ser satisfatório aos 6 meses ou a 1 ano de TARV, o que deixa a pessoa que vive com HIV vulnerável às infecções oportunistas, mesmo em supressão virológica alcançada pela adesão à terapêutica (CORBEAU, 2011; KIM, 2015).

A maioria das pessoas que iniciaram o TARV com comprometimento imunológico neste estudo apresentaram falha imunológica ao final de 1 ano. Em contrapartida, as pessoas que iniciaram o TARV sem comprometimento nas contagens de linfócitos TCD4 ao diagnóstico, obtiveram a superioridade de sucessos da recuperação imunológica comparadas às pessoas com comprometimento imunológico ao diagnóstico. Isso demonstra a importância de um diagnóstico precoce

sem comprometimento imunológico, o que faz das lacunas da 1ª diretriz, um marcador de pessoas em desenvolvimento de comprometimento imunológico.

A taxa de recuperação imunológica nos inscritos do SAE de Santos foi maior nos 6 primeiros meses de início do TARV para os inscritos que foram responsivos a terapêutica. Há um declínio na taxa de recuperação imunológica no segundo semestre de tratamento para as contagens de células TCD4. Esta cinética na recuperação imunológica corrobora com os achados por outros estudos, os quais também apontam para uma recuperação imunológica baixa nos anos que se seguem, o que corresponde a mecanismos basais de proliferação homeostática comumente baixos no estado normal (CORBEAU, 2011; KIM, 2015; MIN, 2018).

A idade avançada (LIN, 2016), por apresentar diminuição de linfócitos nãive (LIN, 2016) e a baixa quantidade de linfócitos T CD4 (nadir CD4) no início do tratamento, são os principais fatores de risco associados com a falha imunológica (LI, 2011; GAARDBO, 2012; ASFAY, 2015; MAY, 2016; WONG, 2017; MERCI, 2017; STIRRUP, 2017; DARRAJ, 2018; COELHO, 2018). As pessoas não responsivas imunologicamente após 1 ano de TARV na população inscrita no SAE de Santos apresentaram uma idade média próxima a idade média das pessoas responsivas. A média de idade não se mostrou significativa para a recuperação imunológica deste estudo, pois a média geral dos inscritos no SAE é de uma população jovem adulta, predominantemente masculina. O predomínio da população masculina limita a observação da recuperação imunológica nos dois sexos.

Observando as médias das contagens de linfócitos TCD4 estratificadas por idade, os intervalos de 30 a 34 anos e de 40 a 44 anos apresentaram mais pessoas com comprometimento imunológico no momento do diagnóstico quando comparado aos demais.

Entretanto, as análises das contagens de linfócitos TCD4 iniciais se mostraram significativas na recuperação imunológica após 1 ano de TARV nesta população estudada. Pessoas com contagens de linfócitos TCD4 inferiores a 200 células/ μ l ao início do TARV apresentaram-se não responsivas imunologicamente após 1 ano.

Este desfecho para a falha imunológica na população estudada reforçam as estratégias de diagnóstico precoce, não apenas para determinar a intransmissibilidade do vírus, mas para garantir a saúde das pessoas que vivem com o HIV. As medidas preconizadas pelas metas mundiais, como a 1ª diretriz da Meta 90-90-90, determinam que as nações possam garantir estas diretrizes, pois o diagnóstico precoce impacta

na saúde das pessoas que vivem e não vivem com o HIV. Pessoas não responsivas imunologicamente podem desenvolver a AIDS, a qual pode ser caracterizada por doenças infectocontagiosas como a tuberculose. Desta forma, ampliam-se as atenções para além da transmissibilidade do HIV, trazendo outros riscos à saúde da população.

As porcentagens das contagens de linfócitos TCD4 dentro da população linfocitária foram significativas quando associadas com recuperação imunológica na população do SAE de Santos. Porcentagens menores que 20% foram mais associadas com a falha imunológica após 1 ano de TARV, enquanto valores superiores a 20% foram associados com uma melhor responsividade na recuperação imunológica ($p = 0,002$). O estudo de Mutoh e colaboradores observou que pessoas não responsivas imunologicamente também apresentavam falhas nas recuperações das porcentagens de CD4 e nas relações células TCD4/TCD8 numa população em supressão virológica de Tóquio (MUTOH, 2018). As porcentagens de linfócitos TCD4 inferiores a 15% podem ser consideradas como preditivas de mortalidade, mesmo com contagens de células T CD4 entre 200 a 350 células/ μ l (MOORE, 2006).

Uma baixa relação dos linfócitos TCD4 com os linfócitos TCD8 podem ser preditivas de falha na recuperação imunológica, já que baixas contagens de linfócitos TCD4 evidenciam a discrepância entre as células TCD8, como observado na população do SAE, além da baixa função tímica e da relação linfócitos TCD4 (naive) com os linfócitos TCD4 de memória, como descrito por Silva e colaboradores (SILVA, 2019).

Para a aplicação clínica, ainda não há marcadores genéticos definidos que coopere com a recuperação imunológica. Estudos recentes apontam para possíveis marcadores, como a influência no tempo de vida dos linfócitos pela observação estrutural da extensão telomérica nos cromossomos, polimorfismos em genes que codificam mediadores responsáveis pela proliferação e mediação celular, receptores e em genes mitocondriais (MONTEJANO, 2018; STELLA-ASCARIZ, 2018)

Importantes polimorfismos são descritos em estudos por atuarem na regulação do sistema imunológico, como os polimorfismos nos genes para a interleucina 19 (IL-19) e para o IFN γ (interferon gama) que foram associados com baixa recuperação imunológica (CD4 < 200 células/ μ l) em TARV no estudo de Garcia e colaboradores numa população espanhola (n=412) (GARCIA, 2019).

No estudo de Alves e colaboradores, observou-se que polimorfismos no receptor para a vitamina D (VDR – Vitamin D Receptor) foram associados com falha

na recuperação imunológica. Foram analisadas 195 pessoas que vivem com HIV no município do Recife – Brasil em que se observou em pessoas não responsivas imunologicamente classificadas por apresentarem $CD4 < 200$ células/ μ l (ALVES, 2019).

A presença de genótipos mitocondriais também foi associada com a recuperação imunológica. Determinados genótipos mitocondriais podem cooperar para uma melhor recuperação imunológica, especialmente o haplogrupo H (MEDRANO, 2018). Mais estudos podem proporcionar a relação com o uso de ITRN, por apresentarem toxicidade mitocondrial (YOUNG, 2017).

Os telômeros são sequências de repetições de DNA em tandem complexadas com proteínas localizadas nas extremidades dos cromossomos. Sua presença garante a estabilidade do genoma evitando recombinações ou fusões cromossômicas. Com as sucessivas divisões celulares das células somáticas, a cada célula nova gerada, haverá o encurtamento dos telômeros. Quando estes atingirem um encurtamento crítico, a célula pode ativar seus mecanismos de repouso ou de apoptose (BÄR, 2016; LABERTHONNIÈRE, 2019).

Com o propósito de investigar se o TARV pode influenciar a extensão telomérica, Montejano e Stella-Ascariz e seus colaboradores avaliaram duas populações com características distintas. No estudo de Montejano a população estudada que vivia com HIV tinha como elegibilidade a supressão virológica. Dois grupos foram submetidos a esquemas específicos de ARVs. Um dos grupos usou um regime de ARVs com Tenofovir, que além de ser um inibidor da transcriptase reversa nucleotídeo do HIV, atua como inibidor da telomerase humana. A telomerase é uma enzima que atua na síntese dos telômeros durante o processo mitótico (MOHAMMAD, 2016). Foi observado após 2 anos nesta coorte, que o grupo em uso da terapia com o Tenofovir apresentou menores ganhos na extensão dos telômeros comparada ao grupo com o regime sem o Tenofovir (MONTEJANO, 2018).

No estudo clínico randomizado de 2 anos realizado por Stella-Ascariz e colaboradores numa população que não apresentavam tratamento antirretroviral anterior, com viremia superior a 1000 cópias/ml e contagens de linfócitos TCD4 inferiores a 500 células/ μ l, verificou-se os efeitos de regimes terapêuticos contendo o Tenofovir sobre a extensão dos telômeros. Este estudo observou maiores ganhos de extensão telomérica no grupo com o regime terapêutico contendo o Tenofovir (STELLA-ASCARIZ, 2018).

A hipótese sustentada nesta divergência entre os dois estudos reside na diferença das populações estudadas. No estudo de Montejano, como a população estudada não apresentava viremia, seu desfecho no regime terapêutico contendo o Tenofovir pode ser decorrente da supressão que foi mantida. Sem estímulos provocados por ausência de replicação viral nos tecidos linfoides, garantida pelos ARVs, menor seria a ativação imunológica, o que diminuiria o estímulo para o surgimento de novas células. Desta forma, as células T deste grupo apresentavam mais tempo de existência, e por conseguinte, mais divisões em sua existência, o que determinaria a diminuição dos telômeros.

Neste estudo de Montejano e colaboradores (MONTEJANO, 2018) o grupo em uso da terapia com o regime não contendo o Tenofovir, pode permitir nos tecidos linfoides a replicação viral, pois o Tenofovir tem maior poder de penetração nos tecidos comparado a muitas drogas. Com a replicação viral nestes reservatórios, o estímulo garantiria o surgimento de novas células com telômeros maiores (CÔTÉ, 2018)

Em contrapartida, a população do estudo clínico de Stella-Ascariz apresentava viremia no início das intervenções terapêuticas. Esta característica pode ter determinado a presença de células mais jovens, em consequência do estímulo imunológico. Para o grupo em uso do regime terapêutico contendo o Tenofovir, a observação de maiores extensões teloméricas se justificaria pelo bloqueio da replicação viral mantida por uma população celular jovem (CÔTÉ, 2018).

A compreensão da influência dos ARVs nas extensões dos telômeros, caso se confirmem em novos estudos, podem cooperar com a escolha de regimes terapêuticos que melhor atuem na reconstituição imunológica, principalmente quando o início do TARV seja em pessoas com grave comprometimento imunológico, como observado em algumas pessoas da população do SAE de Santos.

Embora não se tenha analisado as extensões teloméricas na população dos inscritos no SAE de Santos, observou-se um predomínio do regime terapêutico contendo o Tenofovir. Com isso, nos desfechos em falha e com recuperação imunológica observados, a influência do regime terapêutico contendo o Tenofovir não seriam significativas. Entretanto, caso se confirme a hipótese da influência ARVs nas diminuições das extensões dos telômeros, a estabilidade cromossômica pode ser mais um fator de influência na recuperação imunológica, ou mesmo, atuar na estabilidade destas contagens ao longo da vida.

A abordagem genética já é utilizada para pessoas que vivem com HIV para condutas clínicas. Contudo, as investigações genômicas limitam-se em melhorar a

eficácia terapêutica, determinando informações sobre mutações virais que conferem resistência às drogas e as características do vírus ou das pessoas que vivem com HIV que comprometam o uso de um antirretroviral específico.

Neste espectro, a avaliação das mutações virais é determinada pela genotipagem do vírus. O uso da genotipagem do HIV pode fornecer informações sobre a sensibilidade ou resistência aos antirretrovirais preconizados. Esta análise genética do vírus é aplicada pela rede pública brasileira desde 2001 pela Rede Nacional de Genotipagem para o HIV (RENAGENO). Entretanto, esta abordagem só é utilizada quando há falha virológica numa terapêutica com adesão, para que haja a identificação de cepas resistentes e com isso permitir que haja a substituição para a terapêutica adequada. Logo, a identificação de infecções recentes com cepas resistentes só ocorre após tentativas por falhas terapêuticas.

No relatório global de 2019 sobre resistências do HIV aos antirretrovirais, a OMS ressalta para a prevalência dos casos de resistência nos ITRNN, especialmente para as drogas Efavirenz e a Nevirapina, utilizadas no tratamento contra o HIV. O Brasil encontra-se com menos de 10% de prevalência, o que é considerado segura a indicação clínica para a população. Entretanto, houve ausência de dados sobre a utilização prévia dos ARVs como em retomada de tratamento por abandono (WHO, 2019). O Efavirenz e a Nevirapina são as duas drogas disponíveis preconizadas nesta classe terapêutica, assim como o Efavirenz, presente nos esquemas da população do SAE de Santos, faz parte da escolha inicial preferencial para coinfeções com tuberculose e gestantes no Brasil. Na população dos inscritos no SAE de Santos, embora não tenha apresentado resultados significativos, o Efavirenz estava contido na maioria dos esquemas terapêuticos para as pessoas que obtiveram uma recuperação imunológica após 1 ano de tratamento. Contudo, houve representatividade significativa no esquema utilizado para as pessoas que atingiram a supressão virológica.

O mesmo relatório da OMS, aponta para a Argentina como um dos países que estão com a prevalência superior a 10% de casos de resistências aos ITRNN (WHO, 2019). Isso é um fator geográfico considerável, pois a Argentina é um país vizinho ao Brasil, o que pode favorecer o trânsito do fluxo de cepas resistentes em novas infecções pela proximidade econômica e turística, pois no ano de 2018, os argentinos representaram 37,7% de todos os turistas que visitaram o Brasil (MINISTÉRIO DO TURISMO, 2019), assim como a Argentina é um dos principais destinos turísticos do Brasil (MINISTÉRIO DAS RELAÇÕES EXTERIORES, 2019). Alterações negativas na

prevalência de casos resistências aos antirretrovirais para o HIV no Brasil, poderá determinar uma mudança de protocolo terapêutico, o que pode proporcionar outros desfechos dos tratamentos das pessoas em infecções futuras, incluindo a população da cidade de Santos. Programas nacionais e ações conjuntas entre os dois países no enfrentamento da epidemia podem evitar piores cenários no futuro.

Os subgrupos de células T, observado neste estudo da população do SAE de Santos, são as células T Duplo Negativo e as células T Duplo Positivo. Embora não se tenha observado nesta população relações significativas com estes subgrupos celulares com a recuperação ou falha imunológica, outros estudos apontam alterações deste grupo celular com outras doenças. Doenças autoimunes, infecções parasitárias, doenças infecciosas e transplantes têm apresentado alterações nas quantificações das células T Duplo Negativas (SANG-GYUNG, 1999; MARTINA, 2014; TARBOX, 2015; FERRAZ, 2017; BRANDT, 2018). Já para as células T Duplo Positivas são observadas com a funcionalidade de células efectoras/memória durante infecções virais, como a infecção pelo HIV, pelo HCV e pelo vírus Epstein-Barr, tumores malignos ou em condições auto imunes (NASCIMBENI, 2011; OVERGAARD, 2015; BOHNER, 2019).

Desde as novas condutas do PCDT do Ministério da Saúde de 2015, fundamentada nas preconizações da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2015), as quantificações de linfócitos TCD4 deixaram de ser utilizadas para monitoramento clínico concomitante com as quantificações de carga viral nas pessoas que vivem com HIV. Com esta conduta, as solicitações para as quantificações de carga viral para o HIV e as quantificações de linfócitos TCD4 tornaram-se independentes, mas atendo a critérios bem definidos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

A Organização Mundial da Saúde orienta para que os programas de assistência em saúde mantenham a capacidade de ainda poderem solicitar as quantificações de linfócitos TCD4 das pessoas que vivem com HIV. Esta orientação tem a finalidade de poder avaliar o quadro imunológico em falha terapêutica, pois as baixas quantificações são preditivas para o desenvolvimento de morbimortalidade (FORD, 2017). Não foi realizada a avaliação de morbimortalidade na população do SAE de Santos, mas existe a possibilidade destas pessoas não responsivas imunologicamente apresentarem outros desfechos em decorrência deste comprometimento.

Para se determinar a 1ª diretriz da meta 90-90-90, ou seja, alcançar 90% de conhecimento do estado sorológico para a infecção pelo HIV numa população, é

necessário se identificar as populações que estão em vulnerabilidade. Para se determinar esta meta, a qual inclui pessoas que não conhecem seu estado sorológico para a infecção, é realizada uma estimativa estatística usando a prevalência da infecção nas populações em vulnerabilidade (MEASURE EVALUATION, 2020), aliada aos resultados reproduzidos na 2ª e 3ª meta, ou seja, acesso aos ARVs e à supressão virológica, pois estes dados impactam na transmissibilidade do HIV, recursos e acesso ao diagnóstico (GRANICH, 2017).

Toda a população que vive com HIV, as quais constituem estas lacunas decorrentes da 1ª diretriz da meta 90-90-90, ausentes na avaliação do Brasil no ano de 2017 e não realizada nesta pesquisa da população do SAE de Santos, são importantes nas ações que permitam, independentemente do conhecimento do estado sorológico, o avanço para a 2ª diretriz.

O conhecimento das lacunas da 1ª e 2ª diretrizes, inferem na demora ao diagnóstico precoce e na ausência do início do TARV, e desta forma, levam subsequentemente a um impacto para as populações que vivem com HIV no alcance para a recuperação imunológica. Não foi realizada a identificação por métodos de marcadores sorológicos e genômicos para precisar o tempo entre a infecção e ao diagnóstico (MOYO, 2015) na população do SAE de Santos, pois a utilização destes métodos permitiria relacionar a falha na recuperação imunológica com o tempo de infecção até o início do TARV.

Embora haja definida associação com morbimortalidade em intervalos específicos e ações profiláticas nas baixas contagens de linfócitos TCD4, inexistem nos programas de saúde ações direcionadas a longo prazo para as pessoas que apresentam baixas contagens ao diagnóstico da doença, as quais podem se apresentar como não responsivas imunologicamente no decorrer do TARV, conforme foi descrito na população do SAE Adulto de Santos deste estudo.

A supressão virológica é uma condição fundamental no enfrentamento da doença, entretanto, as características imunológicas ao diagnóstico, como os valores absolutos de linfócitos TCD4, porcentagens de linfócitos TCD4 podem ser fatores preditivos para a não responsividade em pessoas recém diagnosticadas na população do SAE Adulto. Devemos considerar que há outros fatores que podem cooperar com a condição não responsiva à recuperação imunológica e não avaliadas neste estudo da população do SAE de Santos, como particularidades genóticas do HIV e das pessoas que vivem com HIV, a diminuição da função tímica, a idade avançada e o sexo (GAARBDO, 2012; COELHO, 2018; GREENBLATT, 2019; RESINO, 2019). A

consideração destes fatores, aliados ao desenvolvimento de novas condutas terapêuticas, podem auxiliar na recuperação imunológica das pessoas que vivem com HIV.

15.2 Discussão Viroológica

Na análise da população do Seção de Atenção Especializada (SAE) de Santos no período desta pesquisa, a supressão virológica foi associada com a adesão, mesmo em valores subótimos, o que corrobora com outros achados clínicos (OLIVEIRA, 2018; MELO, 2019; CHENG, 2018).

Na maioria da população de inscritos no SAE de Santos após um ano de acompanhamento, a supressão virológica foi alcançada para a maioria dos dois sexos, porém todas as mulheres obtiveram o sucesso terapêutico no TARV.

Embora as mulheres fossem a minoria entre a população estudada, estas diferenças alertam para respostas ao tratamento diretamente relacionada a adesão aos ARVS entre os sexos. O diagnóstico de uma infecção por HIV não garante uma aceitação da doença e cada um tem uma experiência singular nesta aceitação (COSTA, 2009), como o estigma da doença, o preconceito e a discriminação (KONTOMANOLIS, 2017).

Diferentemente da população estudada no SAE de Santos, foi observado por Bonolo e colaboradores numa população acompanhada após o diagnóstico na cidade de Belo Horizonte (Minas Gerais – Brasil), que as mulheres (n=107) apresentaram uma falha na adesão superior quando comparadas com os homens (n=199). Observou-se que características como terem um parceiro estável, o uso de bebidas alcoólicas e serem tabagistas foram associadas com esta falha na adesão (BONOLO, 2013).

Também foram observadas diferenças entre os sexos nos usuários de drogas injetáveis numa população canadense. O estudo de Tapp e colaboradores observou nesta população em 12 anos de análise que as mulheres entre os usuários de drogas injetáveis apresentavam os menores índices de adesão aos ARVs. O mesmo estudo ressalta que as mulheres apresentam baixa adesão mesmo em grupos de não usuários de drogas (TAPP, 2011).

Em estudos de populações em que a epidemia não é centralizada, como no continente Africano, também observamos maiores infecções entre as mulheres e menor acesso aos ARVs (GIRUM, 2018).

Fatores socioeconômicos ou psicossociais podem ter sido relevantes no sucesso terapêutico entre as mulheres estudadas no SAE de Santos, mesmo sem a associação da adesão entre os dois sexos.

Puskas e Hogg alertam que diferenças de adesão entre os sexos nas populações e intervenções de aderência não são suficientes para garantir o sucesso terapêutico. Intervenções direcionadas para fatores psicossociais têm se mostrados mais efetivos na adesão aos ARVs (PUSKAS, 2015).

A supressão virológica alcançada pela adesão ao tratamento, como preconiza as diretrizes da OMS (WHO, 2015) são fundamentais na intransmissibilidade da doença. Esta intransmissibilidade, já demonstrada em diferentes elegibilidades para as contagens de linfócitos TCD4, (EL-SADR, 2006; COHEN, 2011; GRANT, 2011; ANGLEMYER, 2014; DANIEL, 2015; LUNDGREN, 2015) é a principal estratégia no enfrentamento da doença na atualidade, além de estar aliada a outras estratégias combinadas de prevenção, como o uso de terapias antirretrovirais pré-exposição (PrEP) e pós-exposição (PEP) ao vírus, o uso de preservativos, aconselhamento em HIV/AIDS e outras ISTs (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Estas medidas são fundamentais enquanto não se alcançam uma terapêutica para a cura da doença ou pelo uso de métodos de imunização para as populações sem a infecção.

Nesta pesquisa podemos inferir que o total de inscritos recém diagnosticados com a infecção do HIV no ano de 2016 no SAE de Santos, acompanhados por este serviço de vigilância epidemiológica, estão de acordo com a 3ª diretriz da meta 90-90-90 após um ano de TARV, com pouca diferença percentual para ao alcance desta meta.

Neste panorama, identificamos o alcance próximo da 3ª diretriz da Meta 90-90-90, a qual determina que 90% das pessoas que vivem com HIV em TARV estejam em supressão virológica. Observou-se também uma lacuna maior dos ideais da 2ª diretriz da Meta 90-90-90, a qual determina que 90% das pessoas diagnosticadas com HIV estejam em TARV, que neste estudo, são caracterizados por inscritos acompanhado e não acompanhados pelo serviço de vigilância epidemiológica do SAE de Santos.

Ao considerarmos as pessoas que vivem com HIV que não são assistidas pelo SAE de Santos, ou seja, não são acompanhados pela equipe multidisciplinar, com os inscritos acompanhados, a 3ª diretriz é atingida.

Os inscritos deste estudo acompanhados pelo sistema de vigilância epidemiológica do SAE de Santos em adesão aos ARVs e com supressão virológica,

obtiveram uma porcentagem próxima à média do Brasil no ano de 2017 em todas as pessoas que fazem o TARV no cumprimento da 3ª diretriz da Meta 90-90-90 (UNAIDS, 2017).

Neste cenário de 2017, em que o Brasil apresentava as maiores notificações de HIV na América Latina, os dados da 1ª diretriz não estavam disponíveis no momento da publicação, entretanto é presente o aconselhamento e os centros de testagem, assim como o Brasil é o primeiro país a disponibilizar o autoteste nas farmácias na América Latina, porém não há dados sobre a recomendação da notificação do parceiro com estratégia da primeira diretriz da meta 90-90-90 recomendada pela OMS (UNAIDS, 2017). A 1ª diretriz, a qual avalia a porcentagem de pessoas que são diagnosticadas, não fazem parte dos critérios de inclusão neste estudo da população do SAE de Santos.

Para a 2ª diretriz da meta 90-90-90, o Brasil encontrava-se com 60% das pessoas diagnosticadas em TARV conforme as recomendações dos regimes terapêuticos da OMS no ano de 2017. Entretanto o Brasil não ofertava a dispensação de ARV em unidades comunitárias de saúde externas para pessoas estáveis em TARV (UNAIDS, 2017). O Brasil ainda não oferta essa possibilidade de dispensação, pois a legislação determina ser privativo do profissional farmacêutico o controle e dispensação de medicamentos (GOVERNO FEDERAL, 1981). A população do SAE de Santos neste estudo apresentou uma porcentagem superior à 2ª diretriz meta da média brasileira neste ano, porém ainda com uma lacuna para o alcance dos 90%.

Com a 3ª diretriz da meta 90-90-90, o Brasil reporta o alcance dos objetivos desta diretriz com valores superiores a 89% no ano de 2017. O Cumprimento da 3ª diretriz apresenta os vieses das outras diretrizes, os quais denotam pessoas que não se diagnosticaram, não fizeram o tratamento e não estavam em supressão virológica quando em TARV (UNAIDS, 2017). Com isso, há uma dicotomia quando se observa todas as pessoas que vivem com HIV que estão em tratamento, e desta forma, esta diretriz cai para 54% para a população brasileira neste ano de 2017.

Segundo o último relatório da UNAIDS de 2019, ainda há lacunas para o alcance das diretrizes, ou seja, a porcentagem necessária para se atingir os 90% em cada uma das três diretrizes em muitas cidades e países do mundo.

Nesta abordagem mundial, devemos considerar que a distribuição das novas infecções entre as pessoas que vivem com HIV pode ser centralizada em grupos em maior vulnerabilidade à infecção ou generalizada em toda população (UNAIDS, 2019). Além da característica populacional que cada região continental apresenta, ainda

encontramos diferenças no reconhecimento social dos grupos estigmatizados, como a criminalização de pessoas LGBT+ (Lésbicas, Gays, Bissexual e Transexuais e outras identidades sexuais e de gênero), incluindo a pena de morte por muitas nações (DAVIS, 2017; HAGOPIAN, 2017; HUMAN DIGNITY TRUST, 2020), a não inclusão e a violência contra trabalhadores do sexo no combate à novas infecções (BUNGAY, 2018; PLATT, 2018), medidas preventivas entre usuários de drogas injetáveis e a associação do uso de drogas não injetáveis com novas infecções (DERYABINA, 2019; SMITH, 2018).

Estes grupos estigmatizados e que sofrem discriminação, são exemplos em que a conscientização, a prevenção e intervenções comportamentais são importantes na redução da epidemia (WHO, 2020).

A distribuição das pessoas que vivem com HIV na população do SAE de Santos é centralizada em HSH, o que se iguala aos países da América do Norte e da Europa Ocidental. Entretanto, o Brasil tem uma superioridade de pessoas vivendo com HIV sob TARV em falha virológica comparada a estes países nos dados informados (UNAIDS, 2019). Esta diferença de superioridade na supressão virológica na população do SAE de Santos em 2017 com a média nacional (62%) para a 3ª diretriz da meta 90-90-90 atual pode ser decorrente do número da amostra estudada.

Ainda no cenário mundial atual, numa revisão sistemática de estudos de políticas governamentais alinhadas à meta 90-90-90, poucas pesquisas foram selecionadas por Karatzas e colaboradores numa análise global em literatura inglesa. A elegibilidade da análise observou como critérios de seleção o tipo de seleção, população de estudo, alvos da meta 90-90-90, como a testagem como diagnóstico, terapia antirretroviral e supressão virológica, classificação da renda do país e resultados. Apenas 8 de 5201 estudos foram selecionados: 3 estudos de países alta renda (Estados Unidos e Canadá), 1 estudo de média renda (África do Sul) e 4 estudos de países com baixa renda (Ruanda, Malawi). Embora com poucos estudos sobre a abordagem de políticas de enfrentamento da epidemia do HIV, esta análise observou que a maioria eram sobre o início da terapia antirretroviral (46%), seguido de testes de diagnósticos para o HIV (36%) e por último em supressão virológica (18%). Nestes estudos, os países de alta renda estavam alinhados com a meta 90-90-90, e a não adesão ao tratamento levou a falhas no cumprimento das metas. Conforme o estudo, o envolvimento das populações que vivem com HIV e a infraestrutura dos países foram relevantes para o alcance das metas (KARATZAS, 2019).

Os estudos selecionados por Karatzas e colaboradores são provenientes de países em que há uma heterogeneidade relacionada às populações estudadas. Os países da África do Sul, de Ruanda e Malawi, apresentam uma distribuição de novas infecções do HIV generalizada entre as populações, contribuindo para a totalidade da maior concentração no continente Africano de pessoas que vivem com HIV, dos casos novos por infecção e das mortes em decorrência da doença no mundo. Diferentemente, os Estados Unidos e o Canadá apresentam uma epidemia centralizada em HSH e com uma das menores concentrações de pessoas que vivem com HIV, de novos casos de infecção e de mortes no mundo. Deste modo, os encontros desta epidemia são regidos por diferentes variáveis como o investimento financeiro, as políticas públicas, as leis, infraestrutura e populações em vulnerabilidade (UNAIDS, 2019).

Na população do SAE de Santos desta pesquisa, a falta de adesão ao TARV é a principal barreira observada para o sucesso da supressão virológica, como se observou na análise de Karatzas e colaboradores, já que a oferta de testagem, acompanhamento clínico e o fornecimento dos ARVs eram e são garantidos no Brasil.

Ao avaliar-se os desfechos de todos os inscritos incluídos na população estudada no SAE de Santos no ano de 2016, observamos nesta totalidade que os inscritos não acompanhados pelo serviço de vigilância epidemiológica do SAE de Santos apresentaram uma inferioridade para a adesão ao TARV quando comparamos com as pessoas assistidas. A adesão de todos os inscritos foi avaliada pelo sistema Siclom de retirada de ARVs (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019), o que permitiu associar a adesão com a supressão virológica nos inscritos acompanhados e, desta forma, na mesma associação, considerar hipoteticamente a supressão virológica nos inscritos não acompanhados, com base no índice de adesão estipulado nesta metodologia ($\geq 95\%$). A adesão ao tratamento é fundamental para garantir a supressão virológica, a qual determina a saúde das pessoas que vivem com HIV pela recuperação imunológica, controle da doença e o encontros pela intransmissibilidade (ORTEGA, 2011; BEZABHE, 2016; WHO, 2019).

A diferença percentual da supressão virológica entre os grupos de inscritos acompanhados e não acompanhados pelo sistema de vigilância epidemiológica do SAE de Santos, evidencia não só a lacuna para o alcance da 3ª diretriz da meta 90-90-90, mas uma diferença de sucesso no cumprimento desta diretriz quando não há o acompanhamento dos serviços de vigilâncias

epidemiológicas. Já que observamos uma baixa adesão ao TARV nos inscritos não acompanhados pelo SAE de Santos.

Diversos fatores podem cooperar para a falha na adesão ao TARV, como fatores psicossociais, o status sócio econômico, uso de drogas, reações adversas ao regime ARV, internações, apoio social e familiar, comorbidades e apoio clínico no acompanhamento (NEL, 2011; PUSKAS, 2015; SILVA, 2015; IACOB, 2017; KIM, 2018). Há estratégias que proporcionam uma vigilância na adesão aos ARVs, como metodologias de dosagem dos metabólitos gerados decorrentes do regime ARV, uso de dispositivos eletrônicos, observação presencial da tomada dos medicamentos, uso de questionários, contagem de pílulas e pelo tempo de retirada e posse das drogas (LAM, 2015; BERRA, 2016; ALTICE, 2019), além da quantificação da carga viral para o HIV (PHILLIPS, 2017).

As causas para as falhas e as estratégias para garantir e melhorar a adesão das pessoas que vivem com HIV inscritas no SAE de Santos não foram avaliados nesta pesquisa, embora este centro em referência em HIV/AIDS seja composto por uma equipe multidisciplinar.

Diversas cidades no mundo e alguns países já alcançaram as três diretrizes atualmente da Meta 90-90-90, ou ao menos uma delas. A cidade de Londres, no Reino Unido, com a epidemia centralizada em HSH, foi a primeira cidade a reportar o alcance das 3 metas. O envolvimento da comunidade, de diversas entidades, planejamento de implementação de ações, disponibilidade de testes de diagnóstico, acesso imediato ao tratamento e tratamento preventivo como PrEP, foram fundamentais nesta conquista. Outras barreiras ainda permanecem, como a eliminação do estigma e do preconceito. Hoje a cidade de Londres apresenta ordinariamente para as 3 diretrizes 95%, 98%, 97% da Meta 90-90-90 (IAPAC, 2020).

A população do SAE de Santos estudada apresenta semelhanças com a cidade de Londres, com o mesmo tipo de população em vulnerabilidade e assim como apresenta recursos (recomendações da OMS) de testagem, disponibilização preventiva, com a distribuição gratuita de preservativos, PrEP, PEP, acompanhamento e atendimento da demanda para os ARV nos inscritos do SAE de Santos, embora não se saiba do avanço nesta meta na atualidade para a população pelos critérios de inclusão desta pesquisa.

A cidade de Eshowe na África do Sul também superou as metas da UNAIDS subsequentemente para cada diretriz em 90%, 94% e 95%. Esta localidade da África do Sul é uma das regiões com maiores índices de infecção pelo HIV no país, em que

1 em 4 pessoas estão com a infecção. A infecção é generalizada na população, o que difere das características da população do SAE de Santos estudada. O trabalho nesta cidade, começou em 2005 com a descentralização do atendimento para os cuidados no suporte aos ARVs, aconselhamento, contagens de linfócitos TCD4 realizadas no local (point-of-care) e testagem para diagnóstico do HIV. Esta descentralização denominada de Nurse-Initiated and Managed ART (NIM-ART) envolve outros profissionais da saúde para as necessidades das localidades para onde se dirigiam. Em 2011, a Medecins Sans Frontier traz seu corpo clínico para dar suporte ao programa anterior com as mesmas propostas. O envolvimento da sociedade civil, grupos de pacientes, profissionais de saúde, profissionais de saúde tradicionais, líderes e seus membros, foram fundamentais na conscientização da população e concretização da meta. A cidade ainda apresenta desafios para grupos etários de jovens, especialmente entre 19 e 29 anos entre as mulheres e metade dos homens nesta mesma faixa etária, em que estão sem TARV (HUERGA, 2018; MSF, 2019).

No Brasil, podemos citar atualmente o exemplo da cidade de São Paulo, a qual reforçou o compromisso com a meta 90-90-90 de Paris no ano de 2019. Com uma população de cerca de 50 mil pessoas vivem com HIV, a cidade de São Paulo intensifica ações para o diagnóstico do HIV e oferta estratégias combinadas de prevenção. Esta população em TARV atinge 90% de supressão virológica (UNAIDS, 2019). O mesmo acontece com a população do SAE de Santos, em que a terceira diretriz da meta 90-90-90 é satisfeita quando há o acompanhamento, porém, a lacuna das pessoas que vivem com HIV e não são acompanhadas pelo sistema público, prejudicam a 2ª diretriz.

Assim como a cidade de Londres, Eshowe e São Paulo, a cidade de Santos também apresenta suas particularidades com a população em vulnerabilidade, como constatado neste estudo da SAE de Santos. Entretanto, os dois sucessos demonstrados em cidades com grandes diversidades culturais, financeiras, tipo de população atingida e estrutura, são provenientes da participação da sociedade, das instituições, grupos governamentais e não governamentais para um planejamento eficaz no cumprimento das metas.

É notório que o sistema público de saúde do Brasil tenha e oferte os meios para satisfazer as duas primeiras diretrizes da meta 90-90-90, ou seja, oferecer acesso ao diagnóstico para o HIV e total cobertura ao TARV, além de outros benefícios, como auxílio doença e aposentadoria por invalidez (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Entretanto, estas capacidades podem se mostrar falhas no

acompanhamento dos novos casos diagnosticados com a infecção, o que pode ser justificado em parte por não haver uma integração nos sistemas de acompanhamento e notificações.

Os sistemas de Vigilância Epidemiológica preconizados pelo Guia de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil, determinam os meios de acompanhamento e notificações compulsórias. Para as notificações compulsórias, como o diagnóstico e o desenvolvimento de AIDS, os dados são geridos pela Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Para a gestão de informações sobre óbitos em decorrência da AIDS, o meio utilizado é Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). O acompanhamento laboratorial das quantificações de linfócitos TCD4 e TCD8 e das Cargas Virais para o HIV é gerido pelo Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (Siscel). O Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom) é meio de gerenciamento das dispensações dos ARVs e há o Sistema de Monitoramento Clínico das pessoas vivendo com HIV (SIMC) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Estes sistemas de banco de dados são em parte alimentados pelas informações da rede pública, o que deixa ausente as informações da rede privada de assistências médicas e laboratoriais. Os dados de acompanhamento laboratorial, ou seja, as quantificações de linfócitos TCD4 e TCD8 e das Cargas Virais para o HIV realizados por laboratórios privados e avaliados clinicamente pela rede privada, não são inseridos no banco de dados Siscel. A ausência destes dados exclui o monitoramento da vigilância epidemiológica de alterações imunológicas e virológicas. Esta constatação é evidenciada pela certificação de inscritos com ótima e irregular adesão na retirada de ARVs no banco de dados Siclom que foram diagnosticados no ano deste estudo, sem que estes apresentem quaisquer exames laboratoriais no banco de dados do sistema Siscel, mesmo em anos posteriores a análise. Outro dado importante, porém, não verificado por esta pesquisa, é a fiscalização das notificações de diagnósticos por infecção do HIV pela rede privada pelos programas de vigilância em saúde, os quais, desta forma, ficam isentos de uma abordagem para o devido aconselhamento e encaminhamento para as pessoas que vivem com HIV, o que coopera para o atendimento da primeira diretriz da meta 90-90-90.

Outra constatação dos sistemas de informações de gerenciamento em vigilância, é que estes sistemas não são integrados, o que ajudaria na agilidade do cruzamento de informações, como as notificações de AIDS, falha virológica, falha imunológica, não adesão e óbitos das pessoas que vivem com HIV. Até o presente

momento, não foi possível obter as informações sobre as reais causas dos óbitos observados aqui no estudo. Segundo informado pela Vigilância Sanitária de Santos, estas informações não são fornecidas e estão em posse dos atestados de óbitos dos familiares.

O aprimoramento de recursos destas ferramentas também cooperaria com uma melhor vigilância epidemiológica, como o cálculo automático de adesão no momento da dispensação dos ARVs, como preconizado pelo método PDC nesta pesquisa, pelo próprio Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom), o que permitiria o encaminhamento para intervenções terapêuticas de aconselhamento e melhoria em falhas de adesão.

Diversos recursos podem cooperar para a melhoria da adesão, como o uso de dispositivos eletrônicos, principalmente associados com outros recursos terapêuticos. O estudo de meta análise de Wang e colaboradores, aponta para recursos como o uso de meios de comunicação digital, denominados por intervenções eHealth, como o uso de SMS (Short Message Service), chamadas telefônicas, dispositivos de monitoramento eletrônico e programas em sites da web, que podem cooperar para a melhoria na adesão aos ARVs (WANG, 2019), especialmente se associados com mais de um método ou com intervenções terapêuticas de aconselhamento (SHAH, 2019). Outros métodos, embora com maior custo, podem avaliar as concentrações das drogas em amostras de punções digitais e pelo fio de cabelo (CASTILLO-MANCILLA, 2019).

Outros desafios que podem justificar o alcance das metas e cooperar para o abandono ao tratamento, e por consequência na falha virológica, são a insuficiência e sobrecarga de tarefas de recursos humanos nos sistemas de vigilância epidemiológica (UNAIDS, 2015; COLAÇO, 2019).

O esquema antirretroviral também pode ser um fator a favor da aceitabilidade do TARV. O estudo de Sá e colaboradores numa população do Paraná (n=1206), aponta para a melhor efetividade na adesão aos ARV o uso do esquema 3 em 1, ou seja, a combinação de três drogas (Tenofovir, Lamivudina e Efavirenz) em um comprimido, quando comparado a outros esquemas (SÁ, 2018). A mesma associação ocorreu no estudo da população do SAE de Santos, em que o mesmo esquema 3 em 1 e o esquema 2 x 1 com o Dolutegravir foram associados com a supressão virológica. Entretanto, no estudo de Cardoso e colaboradores, numa avaliação de diversos esquemas antirretrovirais numa população em Minas Gerais (n=393), o esquema com

o uso de mais comprimidos ao longo do dia foram mais associados com a adesão ao tratamento (CARDOSO, 2019).

A tomada de um ou mais comprimidos, pode não ser impeditiva à adesão, embora um horário com um único comprimido se torne mais confortável na aceitação ao TARV. Outra propriedade que pode influenciar da adesão pertinente às drogas contidas no esquema 3 em 1, são as reações adversas, como a neurotoxicidade do Efavirenz (GRILO, 2017), a nefrotoxicidade do Tenofovir (USTIANOWSKI, 2015) e a miotoxicidade da Lamivudina (BAHARIN, 2014). Estas reações não foram avaliadas neste estudo da população estuda do SAE de Santos.

Os dados sociodemográficos ao diagnóstico na população deste estudo do SAE de Santos mostraram uma associação entre apresentar um único parceiro, residir com um companheiro ou ter poucos parceiros sexuais ou nenhum com a supressão virológica após 1 ano de TARV.

O estudo observacional de Yang e colaboradores (n=4224) avaliou características socioeconômicas de uma população chinesa em 6 anos (2012 – 2017) em que não observou associação entre o estado marital das populações com a recuperação imunológica, porém, houve a associação com a supressão virológica (YANG, 2019). Neste estudo de Yang e colaboradores, estar casado ou vivendo com uma companhia foi associado com a supressão virológica nos mesmos critérios e estatísticas do estudo da população do SAE de Santos. Isso pode demonstrar que uma companhia pode ser relevante no compromisso com a adesão.

A orientação sexual para a heterossexualidade foi mais associada com a supressão virológica comparada aos HSH, embora estes últimos fossem em maior número no estudo da população do SAE de Santos e não haja associação da adesão com estes comportamentos sexuais, o que impacta diretamente na supressão virológica. A única associação da adesão observada foi com as pessoas que vivem na Área Continental de Santos e moravam com amigos, entretanto o número de pessoas nesta associação não foi representativo.

O estudo de Burch realizou a análise em dois estudos observacionais, o estudo de coorte The Royal Free HIV Cohort Study atendidas no Royal Free Hospital de Londres desde os anos de 1990 (n > 7000) e o estudo The Antiretrovirals, Sexual Transmission Risk and Attitudes (ASTRA) (n=3258), ambos do Reino Unido. Buch demonstrou que as relações de mulheres e de homens que fazem sexo com mulheres, são prevalentes para a falha virológica e para as baixas contagens de linfócitos TCD4 quando comparados aos HSH. Observou-se também que as condições sócio

econômicas como dificuldades financeiras, estar desempregado, instabilidade de moradia, baixa escolaridade e viver de aluguel, são associados com alta prevalência em não aderir ao TARV com subsequente falha virológica (BURCH, 2017). O Reino Unido também apresenta uma epidemia centralizada em HSH. Poucas condições econômicas foram avaliadas neste estudo da população do SAE de Santos para poder confrontar as associações com o estudo de Buch.

Leal e colaboradores apontam para a falta de ações e pesquisas voltadas para a heterossexualidade. Neste aspecto, no estudo da população do SAE de Santos observamos um predomínio do sexo masculino com considerável heterossexualidade relatada para a orientação sexual. Leal e colaboradores reforçam a necessidade de medidas profiláticas como o PrEP (Profilaxia Pré-Exposição), Profilaxia Pós-Exposição (PEP) e circuncisão para esta população, pois fazem parte das pessoas que vivem com HIV (LEAL, 2015).

O alcance da 3ª diretriz da Meta 90-90-90 na população acompanhada pelo SAE de Santos, demonstra o empenho dos serviços em vigilância epidemiológicas, e reforça que os esforços devem se manter para que não haja posteriores falhas virológicas com o apoio contínuo às populações que vivem com HIV. A Meta atual preconiza diretrizes que não podem ser consideradas o limite final a ser alcançado.

A presença de pessoas em falha virológica, com acompanhamento ou não, dos sistemas de vigilâncias epidemiológicas, implica diretamente no aumento da epidemia pelo HIV, como observado no cumprimento da 2ª diretriz da meta. Pessoas em falha virológica merecem maior atenção pois podem cooperar com o aumento da epidemia e comprometimento da saúde dessas populações, pois manter as cópias virais em limites mínimos ou indetectáveis, como pré-determinados nos estudos de populações que vivem com HIV (COHEN, 2011; ECAS, 2014; WHO, 2016; BEZABHE, 2016; MS, 2018; BAVINTON, 2018; CDC, 2019; RODGER, 2019; BHIVA, 2019), fundamentaram as diretrizes atuais para a intransmissibilidade na infecção pelo HIV

A garantia do incentivo ao diagnóstico para a infecção do HIV, ao tratamento e monitoramento laboratorial na supressão virológica, embora fundamentais, não são suficientes para impedir a cascata da epidemia. Os resultados dessas ações, mesmo com metas alcançadas ou lacunas em baixos percentuais, ainda apresentam a transmissibilidade do HIV nas populações, até que se finde a epidemia.

Compreender as características locais, as barreiras impeditivas da adesão ao tratamento das pessoas que vivem com HIV aos antirretrovirais, também são fundamentais no enfrentamento da epidemia como ferramentas de novas construções

de políticas públicas, assim como a participação da sociedade, para um manejo que permita a recuperação e consiga manter a saúde das populações em acompanhamento pelos serviços de vigilância epidemiológicas.

As limitações ao acesso de dados dos pacientes acompanhados na rede privada, assim com estudos nesta abordagem, como demonstrado pelas diferentes adesões na população não acompanhada pelo SAE de Santos, comprometem as análises e mecanismos de vigilância em saúde coletiva. Outras características, como a análise de comorbidades, resistências virais, características imunológicas, estado socioeconômico, características das populações em vulnerabilidade à infecção, problemas pessoais ou estigmas, são fundamentais na compreensão das populações que vivem com HIV neste enfrentamento da epidemia.

16. Conclusão

O enfrentamento da epidemia do HIV ainda apresenta diversas barreiras, embora já se tenham meios eficazes que impeçam a cascata de transmissão, como

as diretrizes da Meta 90-90-90. Poucos países conseguiram alcançar estas diretrizes, o que pode comprometer o prazo estipulado na declaração de Paris.

O entendimento das características imunológicas, da adesão e sucesso na supressão virológica pelo TARV, compõe parte do enfrentamento da epidemia nas populações que vivem com HIV.

A observação da recuperação imunológica é fundamental para compreender o percurso durante o tratamento antirretroviral. Características imunológicas ao diagnóstico são relevantes nesta recuperação durante o tratamento. Pois quantificações muito baixas de linfócitos TCD4 podem comprometer a saúde das pessoas que vivem com HIV, mesmo em supressão virológica. Este reconhecimento permite identificar populações mais vulneráveis à recuperação imunológica ao longo do tratamento.

A supressão virológica é essencial para o sucesso terapêutico, a qual é meta fundamental no enfrentamento da epidemia pela intransmissibilidade do HIV. A adesão aos antirretrovirais consiste num dos pivôs que mantém a continuidade do tratamento. Ações que favoreçam a adesão e seu monitoramento, identificando possíveis falhas, manterão seguras a supressão virológica sob TARV.

O conhecimento das características sociais das populações que vivem com HIV, alinhadas com as necessidades destas populações, cooperam com os mecanismos que levam a supressão virológica e recuperação imunológica.

O compartilhamento de dados entre a rede pública de vigilância epidemiológica e a rede privada de saúde no acompanhamento de pessoas que vivem com HIV, também são fundamentais para o maior alcance dessas pessoas, assim como a busca ativa de abandonos ao TARV e o envolvimento da sociedade nas decisões direcionadas às populações em vulnerabilidade.

A disponibilização do diagnóstico, do serviço de acompanhamento e do tratamento não são suficientes para o enfrentamento da epidemia, como constatado neste estudo.

As estratégias para o enfrentamento da epidemia desenvolvidas por políticas públicas são essenciais quando se conhecem as fragilidades e lacunas para o alcance da atual meta e, posteriormente, às novas metas para o controle da epidemia.

O sucesso estará sempre presente com as ações contínuas de vigilância para a saúde coletiva.

17. Referências Bibliográficas

- ABBOTT. **Abbott RealTime HIV-1**. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/73285/download>>. Acesso em: 05 de nov. 2017.
- ALLEN, T. M; ALTFELD, M. Crippling HIV One Mutation at a Time. **Journal Exp. Med.** v. 205, n. 5, p.1003-1007, 2008.
- ALTICE, F. et al. Adherence to HIV treatment regimens: systematic literature review and meta-analysis. **Patient Prefer Adherence.** v. 13, p. 475-490, 2019.
- ALVES, K. *et al.* Risk Factors for Incident HIV Infection among Anonymous HIV Testing Site Clients in Santos, Brazil: 1996-1999. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.** v. 32, p. 551-559, 2003.
- ALVES, N. M. P. *et al.* VDR polymorphisms influence immunological response in HIV-1+ individuals undergoing antiretroviral therapy. **Genet Mol Biol.** v. 42, n. 2, p. 351-356, 2019.
- AMBAR, R F. et al. HIV type 1 diversity from newly diagnosed patients in Santos metropolitan area/Brazil. **AIDS Res Hum Retroviruses.** v. 25, n. 9, p. 925-929, 2009.
- ARILHA, M; CITELI, M. T. **Políticas, Mercado, Ética**: Comissão de Cidadania e Reprodução. Editora 34, 1998.
- ASFAW, A. et al. CD4 Cell Count Trends after Commencement of Antiretroviral Therapy among HIV-Infected Patients in Tigray, Northern Ethiopia: A Retrospective Cross-Sectional Study. **Plos One.** v. 10, n. 3, p. 1-9, 2015.
- BAHARIN, J. et al. Rhabdomyolysis due to Lamivudine administration in acute viral hepatitis B infection: a case report from Malaysia. **Electron Physician.** v. 6, n. 3, p. 863-867, 2014.
- BÄR, C.; BLASCO, M. A. Telomeres and telomerase as therapeutic targets to prevent and treat age-related diseases. **F1000Research.** v. 89, p. 1-11, 2016.
- BARTLETT, J. CD4 Cell Count and the Risk of AIDS or Death in HIV-Infected Adults on Combination Antiretroviral Therapy with a Suppressed Viral Load: A Longitudinal Cohort Study from COHERE. **Plos One.** v. 9, n. 3, p. 1-10, 2012.
- BAVINTON, B. R. *et al.* Strategies used by gay male HIV serodiscordant couples to reduce the risk of HIV transmission from anal intercourse in three countries. **Journal of the International AIDS Society.** v. 9, 22:e25277, p. 1-9, 2019.
- BAVINTON, B. R. *et al.* Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. **The Lancet.** v. 5, n. 8, p. 438-447, 2018.
- BD. FACS™ Lysing Solution. **Catalog No. 349202**. BD Biosciences. Becton, Dickinson and Company.© 2015.

BD. Multitest™ CD3/CD8/CD45/CD4. **Catalog No. 342417**. BD Biosciences. Becton, Dickinson and Company.© 2017.

BD. Trucount™ Tubes. **Catalog No. 340334**. BD Biosciences. Becton, Dickinson and Company.© 2016.

BECKERMAN, K. *et al.* Control of maternal HIV-1 disease during pregnancy. **Int Conf AIDS**. (abstract no. 459). 28 junho – 03 julho, 1998.

BERRA, E. *et al.* Evaluation of Adherence Should Become an Integral Part of Assessment of Patients With Apparently Treatment-Resistant Hypertension. **Hipertension**. v. 68, p. 297-306, 2016.

BEZABHE, W. M. *et al.* Adherence to antiretroviral therapy and virologic failure – A Meta-Analysis. **Medicine**. v. 95, n. 15, p. 1-9, 2016.

BHIVA. British HIV Association. **BHIVA guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-positive individuals (2019 interim update)**. 2019. Disponível em: <<https://www.bhiva.org/file/DqZbRxfzIYtLg/Monitoring-Guidelines.pdf>>. Acesso em: 05 de ago. 2019.

BISHOP, J. D. *et al.* CD4 Count Recovery After Initiation of Antiretroviral Therapy in Patients Infected With Human Immunodeficiency Virus. **The American Journal Of The Medical Sciences**. v. 352, n. 3, p. 239-244, 2016.

BLANKSON, J. N. Effector mechanisms in HIV-1 infected Elite Controllers: Highly Active Immune Responses? **Antiviral Res**. v. 85, n. 1, p.1-16, 2010.

BOHNER, P, *et al.* Double Positive CD4+CD8+ T Cells Are Enriched in Urological Cancers and Favor T Helper-2 Polarization. **Frontiers in Immunology**. V. 10, n. 622, p. 1-10, 2019.

BONOLO, P. F. *et al.* Gender differences in non-adherence among Brazilian patients initiating antiretroviral therapy. **Clinics**. v. 68, n. 5, p. 612-620, 2013.

BROWN J, *et al.* Patient Perceptions and Acceptance of Routine Emergency Department HIV Testing. **Public Health Rep**. v. 123, n. 3, p.21-26, 2008.

BUNGAY, V; GUTA, A. Strategies and Challenges in Preventing Violence Against Canadian Indoor Sex Workers. **Am j. Public Health**. v. 108, n. 3, p. 393-398, 2018.

BURCH, L. S. **Impact of gender, sexual orientation and socio-economic factors on HIV treatment outcomes in the UK**. Disponível em: <[https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/10041026/7/Burch_10041026_thesis_redacted.%20\(1\).pdf](https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/10041026/7/Burch_10041026_thesis_redacted.%20(1).pdf)>. Acesso em: 26 de fev. 2020.

CARDOSO, T. S. *et al.* Which antiretroviral regimen is associated with higher adherence in Brazil? A comparison of single, multi, and dolutegravir-based regimens. **Cadernos de Saúde Pública**. v. 33, n. 9, p.1-16, 2019.

- CARNEIRO, A. J. S; COELHO, E. A. C. Aconselhamento na Testagem Anti-HIV no Ciclo Gravidico-Puerperal: O Olhar da Integralidade. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 1, p.1217-1226, 2010.
- CASTILLA, J. *et al.* Effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy in Reducing Heterosexual Transmission of HIV. **JAIDS**. v. 40, n. 1, p. 96-101, 2005.
- CASTILLO-MANCILLA, J. R; HABERER, J. E. Adherence Measurements in HIV: New Advancements in Pharmacologic Methods and Real-Time Monitoring. **Curr. HIV/AIDS Rep**. v. 15, p. 49-59, 2019.
- CASUSO, J. C. V. *et al.* Cellular Metabolism Is a Major Determinant of HIV-1 Reservoir Seeding in CD4⁺ T Cells and Offers an Opportunity to Tackle Infection. **Epub**. v. 29, n. 3, p. 611-626, 2019.
- CDC. Center of Disease Control and Prevention. **HIV Treatment as Prevention**. 2019. Disponível em: < <https://www.cdc.gov/hiv/risk/art/index.html>>. Acesso em: 05 de ago. 2019.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL (CDC). **Today's HIV/AIDS Epidemic**. U.S. Department of Health and Human Services. 2016.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL (CDC). **Prevalence of Diagnosed and Undiagnosed HIV Infection — United States, 2008–2012**. v. 64, p.657-662, 2015.
- CHENG, Y. *et al.* Adherence and virologic outcomes among treatment-naïve veteran patients with human immunodeficiency virus type 1 infection. **Medicine (Baltimore)**. v. 97, n. 2, p. 1-6, 2018.
- CHEREPANOV, P.; ENGELMAN, A. The Structural Biology of HIV-1: Mechanism and Therapeutic Insights. **Nature Reviews Microbiology**. v. 10, p. 279-290, 2012.
- CHRISTOPOULOS, K. A *et al.* Results from a New York City Emergency Department Rapid HIV Testing Program. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**. v. 53, n. 3, p.420-422, 2010.
- COELHO. A. V. C. *et al.* Antiretroviral therapy immunologic non-response in a Brazilian population: association study using pharmaco- and immunogenetic markers. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. **The Brazilian Journal of INFECTIOUS DISEASES**. v. 22, n. 5, p. 395-401, 2018.
- COHEN, M. S. *et al.* Acute HIV Infection. **New England Journal of Medicine**. v. 364, n. 20, p.1943-1954, 2011.
- COHEN, M. S. *et al.* Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. **New England Journal of Medicine**. v. 365, n. 6, p.493-505, 2011.
- COHEN, M. S. *et al.* Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. **New England Journal of Medicine**. v. 365, p.493-505, 2011.
- CORBEAU, P; REYNES, J. Immune reconstitution under antiretroviral therapy: the new challenge in HIV-1 infection. **Blood**. v. 117, p. 5582-5590, 2011.

- CORSI, F. et al. Antiretroviral Therapy through Barriers: A Prominent Role for Nanotechnology in HIV-1 Eradication from Sanctuaries. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. v. 4, p. 328-339, 2016.
- COSTA, D. A. M. et al. Experiência da adesão ao tratamento entre mulheres com Vírus da Imunodeficiência Humana/ Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. **Acta Paul Enferm**. v. 22, n. 5, p. 631-637, 2009.
- DARRAJ, M. et al. Rapid CD4 decline prior to antiretroviral therapy predicts subsequent failure to reconstitute despite HIV viral suppression. **Journal of Infection and Public Health**. v. 11, n. 2, p. 265-269, 2018.
- DAVIS, S. L. M. et al. Punitive laws, key population size estimates, and Global AIDS Response Progress Reports: an ecological study of 154 countries. **Journal of the International AIDS Society**. v. 20, n. 1, p.1-8, 2017.
- DEMASTER L. K. et al. A subset of CD4/CD8 double-negative T cells expresses HIV proteins in patients on antiretroviral therapy. **Journal of Virology**. v. 90, n. 5, p. 2165-2179, 2017.
- DERYABINA, A. P; EL-SADR, W. M. Optimizing HIV prevention and treatment outcomes for persons with substance use in Central Asia: what will it take? **Curr. Opin. HIV AIDS**. v. 14, n. 5, p. 374-380, 2019.
- DHHS. Department of Health and Human Services. **Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents**. 1998. Disponível em: < <https://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL12011998012.pdf> >. Acesso em: 10 de ago. 2019.
- DOITSH, G. et al. Pyroptosis Drives CD4 T-Cell Depletion in HIV-1 Infection. **Nature**. v. 505, n. 7484, p. 509-514, 2014.
- DONGLIANG, L. et al. HIV Incidence among Men Who Have Sex With Men in Beijing: A Prospective Cohort Study. **BMJ Open**. v. 2, 2012.
- DU, P. et al. HIV RNA and proviral HIV DNA can be detected in semen after 6 months of antiretroviral therapy although HIV RNA is undetectable in blood. **Microbiol Immunol**. v. 60. n. 3, p. 187-195, 2016.
- DUNKELBERGER, J. R; SONG, W. Complement and its Role in Innate and Adaptive Immune Responses. **Cell Research**. v. 20, p. 34-50, 2009.
- EACS. European AIDS Clinical Society. **GUIDELINES Version 7.1**. 2014. Disponível em: < http://www.eacsociety.org/files/guidelines_english_71_141204.pdf >. Acesso em: 05 de ago. 2019.
- EDATHODU, J. et al. CD4 validation for the World Health Organization classification and clinical staging of HIV/AIDS in a developing country. **Int J Infect Dis**. v. 13, n. 2, p. 243-246, 2009.

FACHA, W. et al. Predictors of Provider-Initiated HIV Testing and Counseling Refusal by Outpatient Department Clients in Wolaita Zone, Southern Ethiopia: A Case Control Study. **BMC Public Health**. v. 16, n. 783, 2016.

FORBES. **Day One: Trump Issues Executive Order Granting Modest Relief From Obamacare**. 2017. Disponível em: <<http://www.forbes.com/sites/theapothecary/2017/01/20/day-one-trump-issues-executive-order-granting-modest-relief-from-obamacare/#3c4e92c41d08>>. Acesso em: 18 de fev. 2017.

FORD, N. et. Al. The Evolving Role of CD4 Cell Counts in HIV Care. **Review – Current Opinion – HIV AIDS**. v. 12, p. 123-128, 2017.

GAARDBO, J. C. et al. Incomplete Immune Recovery in HIV Infection: Mechanisms, Relevance for Clinical Care, and Possible Solutions. **Clinical and Development Immunology**. v. 2012, 2012.

GAARDBO, J.C. *et al.* Incomplete immune recovery in HIV infection: mechanisms, relevance for clinical care, and possible solutions. **Clin Dev Immunol**. v. 2012, n. 670957, p.1-17, 2012.

GERTLER, Kajsa Noyan. **Multidisciplinary Analysis of Hiv-1 Elite Controllers**. 2018. 55 f. Tese (Doutorado) - Curso de Microbiologia Clínica, Department Of Laboratory Medicine, Division Of Clinical Microbiology, Karolinska Institutet, Estocolmo, 2018. Disponível em: <https://openarchive.ki.se/xmlui/bitstream/handle/10616/46436/Thesis_Kajsa_Noyan_Gertler.pdf?sequence=3&isAllowed=y>. Acesso em: 01 de set. 2019.

GIRUM, T. et al. Gender disparity in epidemiological trend of HIV/AIDS infection and treatment in Ethiopia. **Archives of Public Health**. v. 76, n. 51, p.1-10, 2018.

GOLLOB, K. J. et al. Immunoregulatory mechanisms and CD4-CD8- (double negative) T cell subpopulations in human cutaneous leishmaniasis: a balancing act between protection and pathology. **Int Immunopharmacol**. v. 8, n. 10, p. 1338-1343, 2008.

GOMES, S. T. M. et al. Immunological and virological characterization of HIV-1 viremia controllers in the North Region of Brazil. **BMC Infectious Disease**. v. 17, n. 381, p. 1-13, 2017.

GÓMEZ, E. J. What the United states Can Learn From Brazil in Response to HIV/AIDS: International Reputation and Strategic in a Context of Health Policy Devolution. **Health Policy and Planning**. v. 25, p.529-541, 2010.

GONÇALVES, V. F. et al. Incentivos e Barreiras para Testagem do HIV em Homens que fazem Sexo com Homens em Região Metropolitana do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**. v. 32, n. 5, p.1-10, 2016.

GONZALO-GIL, E; IKEDIOBI, U; SUTTON, R. Mechanisms of Virologic Control and Clinical Characteristics of HIV+ Elite/Viremic Controllers. **Yale J Biol Med**. v. 90, n. 2, p.245-259, 2017.

GOPALAPPA, C; FARNHAM, P. G. CHEN, Y. H. et al. Progression and Transmission of HIV/AIDS (PATH 2.0): A New, Agent-Based Model to Estimate HIV Transmissions in the United States. **SMDM**. v. 37, n. 2, p. 224-233, 2016.

GOVERNO FEDERAL. **Exercício da profissão de farmacêutico e outras providências - 1981**. Disponível em:

<http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/Antigos/D85878.htm>. Acesso em: 25 de fev. 2020.

GRANICH, R. et al. Status and methodology of publicly available national HIV care continua and 90-90-90 targets: A systematic review. **Plos One**. v. 14, n. 4, p. 1-21, 2017.

GRAVATO, N. et al. HIV Infections and risk behaviors among male port workers in Santos, Brazil. **Am J Public Health**. v. 86, n. 8, 1996.

GRAVATO, N. et al. Reducing AIDS risk among port workers in Santos, Brazil. **Am J Public Health**. v. 89, n. 1, p. 76-78, 1999.

GRECO, D. B; SIMÃO, M. Brazilian Policy of Universal Access to AIDS Treatment: Sustainability Challenges and Perspectives. **AIDS**. v. 21, n. 4, 2007.

GREENBLATT, R. et al. Genetic and clinical predictors of CD4 lymphocyte recovery during suppressive antiretroviral therapy: Whole exome sequencing and antiretroviral therapy response phenotypes. **Plos One**. v. 14, n. 8, p. 1-25, 2019.

GRILO, N. M. et al. Unmasking efavirenz neurotoxicity: Time matters to the underlying mechanisms. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 105, p.57-54, 2017.

GRINSZTEJN, B. et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. **Lancet Infect Dis**, 2014.

GUNDA, D. W. et al. Prevalence and risk factors of poor immune recovery among adult HIV patients attending care and treatment centre in northwestern Tanzania following the use of highly active antiretroviral therapy: a retrospective study. **BMC Res Notes**. v. 10, n. 197, p. 1-6, 2017.

HAGOPIAN, A. et al. Anti-homosexual legislation and HIV-related stigma in African nations: what has been the role of PEPFAR? **Glob Health Action**. v. 10, n. 1, p.1-10, 2017.

HALL, M; LORD, R. Obamacare: What the Affordable Care Act Means for Patients and Physicians. **BML**. v. 22, p.349, 2014.

HECHT, F. M; BUSCH, M.P; RAWAL, B. et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. **AIDS**. v. 16, n. 8, p.1119-1129. 2002.

HOLLINGSWORTH, T. D; PILCHER, C. D; HECHT, F. M; *et al.* High Transmissibility During Early HIV Infection Among Men Who Have Sex With Men—San Francisco. **California. J. Infect. Dis.** v. 211, n. 11, p. 1757-1760, 2015.

HONG, S; ZHANG, L. MSM and HIV-1 Infection in China. **National Science Review.** v. 2, n. 4, 2015.

HOSKIN, R. **Russia's Silent HIV Epidemic: Foreign Policy.** 2016. Disponível em: < <http://foreignpolicy.com/2016/11/22/russias-silent-hiv-epidemic-fskn-krokodil-aids-public-health-putin/>>. Acesso em: 15 de fev. 2017.

HUERGA, H. *et al.* Progress towards the UNAIDS 90–90-90 goals by age and gender in a rural area of KwaZulu-Natal, South Africa: a household-based community cross-sectional survey. **Public Health.** v. 18, n. 303, p. 1-8, 2018.

HUMAN DIGNITY TRUST. **Map of Countries that Criminalise LGBT People.** Disponível em: < <https://www.humandignitytrust.org/lgbt-the-law/map-of-criminalisation/>>. Acesso em: 20 de fev. 2020.

IACOB, S. A; IACOB, D. G; JUGULETE, G. Improving the Adherence to Antiretroviral Therapy, a Difficult but Essential Task for a Successful HIV Treatment—Clinical Points of View and Practical Considerations. **Front Pharmacol.** v. 8, n. 831, p. 1-12, 2017.

IAPAC. **International Association of Providers of ADIS Care.** 2019. Disponível em: < <https://www.iapac.org/2019/12/02/nyc-and-geneva-surpass-unaid-hiv-targets/>>. Acesso em: 22 de fev. 2020.

IDRISOV, B. *et al.* Implementation of Methadone Therapy for Opioid use Disorder in Russia – A Modeled Cost-Effectiveness Analysis. **BioMed Central.** Open Access. 2017.

IEDEA AND COHERE COHORT COLLABORATIONS. Global Trends in CD4 Cell Count at the Start of Antiretroviral Therapy: Collaborative Study of Treatment Programs. **Clin Infect Dis.** v. 66, n. 6, p. 893-903, 2018.

JACOBS, E. S. *et al.* Cytokines Elevated in HIV Elite Controllers Reduce HIV Replication In Vitro and Modulate HIV Restriction Factor Expression. **Journal of Virology.** v. 91, n. 6, p. 1-19, 2017.

JAMIESON, D; KELLERMAN, S. The 90 90 90 strategy to end the HIV Pandemic by 2030: Can the supply chain handle it?. **Journal of the International Aids Society.** v. 19, p. 1-4, 2016.

JOHNSON, T. P; NATH, A. New insights into immune reconstitution inflammatory syndrome of the central nervous system. **Curr. Opin. HIV AIDS.** v. 9, n. 6, p. 572-578, 2014.

JOORE, I. K. *et al.* General Practitioners' Barriers and Facilitators Towards New Provider-Initiated HIV Testing Strategies: A Qualitative Study. **International Journal of STD&AIDS.** v. 0 n. 0, p. 1-8, 2016.

KARATZAS, N. et al. Are policy initiatives aligned to meet UNAIDS 90-90-90 targets impacting HIV testing and linkages to care? Evidence from a systematic review. **Plos One**. v. 14, n. 6, p. 1-13, 2019.

KARIM, S. A. S; KARIM, Q. A. Antiretroviral prophylaxis: a defining moment in HIV control. **Lancet**. v. 378, p. 23-25, 2011.

KATZ, D. A. et al Male Perspectives on Incorporating Men into Antenatal HIV Counseling and Testing. **Plos One**. v. 4, n. 11, p.1-9, 2009.

KAUFMANN G. R. et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. **Arch Intern Med**. v. 163, n. 18, p. 2187–2195, 2003.

KAUFMANN G. R. et al. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to < 500 cells/microL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. **Clin Infect Dis**. v. 41, n. 3, p. 361–372, 2005.

KAUFMANN, G. R. et al. Impact of early HIV-1 RNA and T-lymphocyte dynamics during primary HIV-1 infection on the subsequent course of HIV-1 RNA levels and CD4+ T-lymphocyte counts in the first year of HIV-1 infection. Sydney Primary HIV Infection Study Group. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr**. v. 22, n. 5, p.437-44, 1999.

KIM, J. Adherence to antiretroviral therapy and factors affecting low medication adherence among incident HIV-infected individuals during 2009–2016: A nationwide study. **Nature – Scientific Report**. v. 8, n. 3133, p. 1-8, 2018.

KIM, K; YI, J; SUN, LEE, S. H. The CD4 slope can be a predictor of immunologic recovery in advanced HIV patients: a case-control study. **Korean J Intern Med**. v. 30, n. 5, p. 705-713, 2015.

KIMBERLY, M. et al. Global, regional and country-level 90–90–90 estimates for 2018
KONTOMANOLIS, E. N. et al. The social stigma of HIV–AIDS: society’s role. **HIV AIDS**. v. 9, p. 111-118, 2017.

KWAPONG, G. D. et al. Health Service Barriers to HIV Testing and Counseling Among Pregnant Women Attending Antenatal Clinic; A Cross-sectional Study. **BMC Health Serv Res**. v. 14, n. 267, 2014.

LABERTHONNIÈRE, C. et al. Bring It to an End: Does Telomeres Size Matter? **Cells**. v. 8, n. 1, p. 1-19, 2019.

LACERDA, R. et al. HIV Infections and Risk Behaviors Among Male Port Workers in Santos, Brazil. **AM. J. Public Health**. v. 86, n. 1, p.1158-1160, 1996.

LAM, W. Y; FRESCO, P. Medication adherence measures: an overview. **BioMed Research International**. v. 2015, p. 1-12, 2015.

LANDAIS, E; MOORE, P. L. Development of broadly neutralizing antibodies in HIV-1 infected elite neutralizers. **Retrovirology**. v. 15, n. 61, p. 1-14, 2018.

LANZAFAME, M; VENTO, S. Tuberculosis-immune reconstitution inflammatory syndrome. **Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases**. v. 3, p. 6-9, 2016.

LEAL, A. L. et al. The invisibility of heterosexuality in HIV/AIDS prevention for men. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v. 18, n. 1, p.143-155, 2015.

LI, T. *et al.* Reduced thymic output is a major mechanism of immune reconstitution failure in HIV-infected patients after long-term antiretroviral therapy. **Clin Infect Dis**. v. 53, n. 9, p. 944-951, 2011.

LI, Z; PURCELL, D. W; SANSOM, S. L; et al. *Vital Signs: HIV Transmission Along the Continuum of Care — United States, 2016*. **CDC**. v. 68, n. 11, p.267-272, 2019.

LIANG Q. et al. Double Negative (DN) [CD3(+)CD4(2)CD8(2)] T cells correlate with disease progression during HIV infection. **Immunol Invest**. v. 42, n. 5, p.431–437, 2013.

LIN, Y. et al. Changes in blood lymphocyte numbers with age in vivo and their association with the levels of cytokines/cytokine receptors. **Immune Aging**. v. 13, n. 24, p. 1-10, 2016.

LODI, S. et al. Time from Human Immunodeficiency Virus Seroconversion to Reaching CD4+ Cell Count Thresholds < 200, < 350, < 500 Cells/mm³: Assessment of Need Following Changes in Treatment Guidelines. **Clinical Infection Diseases**. v. 53, n. 8, p.817-825, 2011.

LU, W. et al. CD4:CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients. **Journal of the International AIDS Society**. v. 18, n. 1, p. 1-9, 2015.

MACCARTHY, S. et al. Late Presentation To HIV/AIDS Care in Brazil Among Men Who Self-Identify as Heterosexual. **Revista de Saúde Pública**. v. 50, n. 54, p1-10, 2016.

MACHADO, C J; PEREIRA, C C; RODRIGUES, R N. [Profiles of multiple causes of death related to HIV/AIDS in the cities of São Paulo and Santos, Brazil, 2001]. **Cad Saude Publica**. V. 23, n. 3, p. 645-655, 2007.

Maduna P.H. et al. Morbidity and Mortality According to Latest CD4+ Cell Count among HIV Positive Individuals in South Africa Who Enrolled in Project Phidisa. **Plos One**. v. 10, n. 4, p.1-20, 2015.

MAI, H. T. et al. Adherence to antiretroviral therapy among HIV/ AIDS patients in the context of early treatment initiation in Vietnam. **Patient Prefer Adherence**. v. 12, p. 2131-2137, 2018.

MARIANI, J. J. **Cracking de Boards: USMLE Step 2**. Randon House, Inc. 2 ed. 2000.

MARINDA, E. T. et al. Significantly Diminished Long-Term specificity of the BED Capture Enzyme Immunoassay Among Patients with HIV-1 with very Low CD4

Counts and Those on Antiretroviral Therapy. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**. v. 53, n. 4, p. 496-499, 2010.

MARTINA M.N. et al. Double Negative (DN) $\alpha\beta$ T Cells: misperception and overdue recognition. **Immunology and Cell Biology**. v. 93, n. 3, p.305-310, 2014.

MASSON, L. et al. Genital Inflammation and the Risk of HIV Acquisition in Women. **HIV/AIDS**. Major Article. p.260-269, 2015.

MAY, M. T. et al. Mortality According to CD4 Count at Start of Combination Antiretroviral Therapy Among HIV-infected Patients Followed for up to 15 Years After Start of Treatment: Collaborative Cohort Study. **HIV/AIDS**. v. 62, p. 1571-1577, 2016.

MEASURE EVALUATION. **Priorities for Local AIDS Control Efforts (PLACE) Tool Kit**. Disponível em: <<https://www.measureevaluation.org/resources/tools/hiv-aids/place>>. Acesso em: 20 de fev. 2020.

MEDRANO, L. M. et al. Mitochondrial haplogroup H is related to CD4+ T cell recovery in HIV infected patients starting combination antiretroviral therapy. **J Transl Med**. v. 16, n. 343, p.1-8, 2018.

MELO, M. G. et al. Antiretroviral adherence and virologic suppression in partnered and unpartnered HIV-positive individuals in southern Brazil. **Plos One**. v. 14, n. 2, p.1-14, 2019.

MERCI, N. M. et al. CD4+ cells recovery in HIV positive patients with severe immunosuppression at HAART initiation at Centre Medico-Social Cor-Unum, Kigali. **Pan Afr Med J**. v. 26, n. 14, p. 1-10, 2017.

MEREMO, A. et al. Barriers to Accessibility and Utilization of HIV Testing and Counseling Services in Tanzania: Experience from Angaza Zaidi Programme. **The Pan African Medical Journal**. v. 23, n. 189, 2016.

MHLONGO, S. et al. Factors Associated with Not Testing For HIV and Consistent Condom Use among Men in Soweto, South Africa. **Plos One**. v. 8, n. 5, p.1-10, 2013.

MIN, B. Spontaneous T Cell Proliferation: A Physiologic Process to Create and Maintain Homeostatic Balance and Diversity of the Immune System. **Frontiers of Immunology**. v. 9, n. 547, p. 1-8, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Brasil Renova Licenciamento Compulsório do Efavirez**. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/noticia/2012/brasil_renova_licenciamento_compulsorio_do_e_favirez>. Acesso em: 15 de fev. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Campanhas**. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/centrais-de-conteudo/campanhas>>. Acesso em: 30 de nov. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de AIDS, Infecções Sexualmente Transmitidas e Hepatites Virais. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/>>. Acesso em: 18 de fev. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Direitos das PVHIV**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/direitos-das-pvha>>. Acesso em: 11 de fev. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Direitos humanos e HIV/aids: Avanços e perspectivas para o enfrentamento da epidemia no Brasil**. Secretaria de Vigilância em Saúde Programa Nacional de DST e Aids. Brasília. 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes Nacionais de Prevenção Combinada em HIV/AIDS**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/gestores/organizacao-dos-servicos/diretrizes-nacionais-de-prevencao-combinada-em-hivaids>>. Acesso em: 01 de fev. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia de Vigilância em Saúde**. Volume único. Ministério da Saúde. Brasília. D.F. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **O autoteste de HIV no SUS**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/autoteste/o-autoteste-de-hiv-no-sus>>. Acesso em: 30 de nov. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Política Nacional de Saúde Integral de Lésbicas, Gays, Bissexuais, Travestis e Transexuais**. 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Ministério da Saúde – Departamento de DST, AIDS e Hepatites. Brasília. 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. 2015. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/monitoramento-da-infeccao-pelo-hiv-hiv/rede-nacional-de-laboratorios-de>>. Acesso em: 05 de jan. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília – DF. 2018. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>>. Acesso em: 01 de nov. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Rede Nacional de Laboratórios de Carga Viral**. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília. 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **SERVIÇO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA - ADULTO (SAE - ADULTO)**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/servico-de-atencao-especializada-adulto-sae-adulto>>. Acesso em: 20 de fev. 2020.

MINISTÉRIO DAS RELAÇÕES EXTERIORES. **Portal Consular – Argentina**. Disponível em: <<http://www.portalconsular.itamaraty.gov.br/seu-destino/argentina#comunidade-brasileira-e-principais-destinos>>. Acesso em: 30 de nov. 2019.

MINISTÉRIO DO TURISMO. **Ministros do Turismo do Brasil e da Argentina pretendem melhorar frequência de voos e acesso às fronteiras**. Disponível em:

< <http://www.turismo.gov.br/últimas-notícias/13011-ministros-do-turismo-do-brasil-e-da-argentina-pretendem-melhorar-frequência-de-voos-e-acesso-às-fronteiras1.html>>. Acesso em: 30 de nov. 2019.

MORRISON, C. S. et al. Plasma and Cervical Viral Loads among Ugandan and Zimbabwean Women During Acute and Early HIV-1 Infection. **AIDS**. v. 24, n. 4, p.573-582, 2010.

MS. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico – HIV AIDS 2018**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2018>>. Acesso em: 16 jul. 2019.

MS. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. 2018. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>>. Acesso em: 05 jan. 2019.

MSF. Medecins Sans Frontieres. **Projeto de HIV em Eshowe, África do Sul, atinge meta 90-90-90 um ano antes do prazo de 2020**. Disponível em: <<https://www.msf.org.br/noticias/projeto-de-hiv-em-eshowe-africa-do-sul-atinge-meta-90-90-90-um-ano-antes-do-prazo-de-2020>>. Acesso em: 24 de fev. 2020.

MUTOH, Y. et al. Incomplete Recovery of CD4 Cell Count, CD4 Percentage, and CD4/CD8 Ratio in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection and Suppressed Viremia During Long-term Antiretroviral Therapy. **Clin Infect Dis**. v. 67, n. 6, p. 927-933, 2018.

NASCIMBENI, M; POL, S; SAUNIER, B. Distinct CD4+ CD8+ Double-Positive T Cells in the Blood and Liver of Patients during Chronic Hepatitis B and C. **Plos One**. V. 6, n. 5, p. 1-8, 2011.

NEL, A; KAGEE, A. Common mental health problems and antiretroviral therapy adherence. **AIDS Care**. v. 23, n. 11, p. 1360-1365, 2011.

NOVITSKY, Vladimir et al. Viral Load and CD4+ T-Cell Dynamics in Primary HIV-1 Subtype C Infection. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**. v. 50, n. 1, p.65–76, 2009.

NUNN, A. S. et al. AIDS Treatment in Brazil: Impacts and Challenges. **Health AFF (Millwood)**. v. 28, n. 4, p.1103-1113, 2009.

OLIVEIRA, L. S. et al. Adherence to antiretroviral therapy and correlation with adverse effects and coinfections in people living with HIV/AIDS in the municipality of Goiás State. **Rev Soc Bras Med Trop**. v. 51, n. 4, p. 436-444, 2018.

OLIVEIRA, L. S. et al. Adherence to antiretroviral therapy and correlation with adverse effects and coinfections in people living with HIV/AIDS in the municipality of Goiás State. **Ver. Soc. Bras. Med. Trop**. v. 51, n. 4, p. 436-444, 2018.

OSTERMANN, J. et al. Who Tests, Who Doesn't, and Why? Uptake of Mobile HIV Counseling and Testing in the Kilimanjaro Region of Tanzania. **Plos One**. v. 6, n. 1, p.1-8, 2011.

PEDNEKAR, P. P. et al. Methods for Measuring Multiple Medication Adherence: A Systematic Review – Report of the ISPOR Medication Adherence and Persistence Special Interest Group. **Value Health**. v. 22, n. 2, p.139-156, 2019.

PETER, J. B.; SEVALL, J.S. **Molecular-based Methods for Quantifying HIV Viral Load**. AIDS Patient Care STDS. 2004.

PHILLIPS, T. et al. A Self-Reported Adherence Measure to Screen for Elevated HIV Viral Load in Pregnant and Postpartum Women on Antiretroviral Therapy. **AIDS Behav**. v. 21, n. 2, p.450-461, 2017.

PISCULLI, M.L et al. Factors Associated with Refusal of Rapid HIV Testing in an Emergency Department. **AIDS Behaviour**. 2010.

PLATT, L. et al. Associations between sex work laws and sex workers' health: A systematic review and meta-analysis of quantitative and qualitative studies. **Plos Med**. v. 15, n. 12, p. 1-54, 2018.

PMS. **Prefeitura Municipal de Santos**. Disponível em: <<https://egov.santos.sp.gov.br/santosmapeada/ServicosPublicos/Regionais/MapaSubPrefeituras/>>. Acesso em: 01 jun. 2019.

POWERS, K. A. et al. The Role of Acute and Early HIV Infection In The Spread of HIV and Implications for Transmission Prevention Strategies in Lilongwe, Malawi: A Modelling Study. **The Lancet Journal**. v. 378, n. 9787, p.256-268, 2011.

PREFEITURA MUNICIPAL DE SANTOS. **Conheça Santos**. Disponível em: <<http://www.santos.sp.gov.br/>>. Acesso em: 19 de fev. 2017.

PREFEITURA MUNICIPAL DE SANTOS. **Política Anti-HIV: Secretaria Municipal de Saúde**. 2014.

PREFEITURA MUNICIPAL DE SANTOS. **Saúde faz Novo Teste Rápido de HIV em Trabalhadores Portuários**. Disponível em: <<http://www.santos.sp.gov.br/?q=noticia/875447/sa-de-faz-novo-teste-r-pido-de-hiv-em-trabalhadores-portu-rios>>. Acesso em: 18 de fev. 2017.

PUSKAS, C. HOGG, R. S. Unlocking adherence: is gender the key? **The Lancet**. v. 2, p. e2-e3, 2015.

QUINN, T. C. *et al.* Viral Load and Heterosexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. **New England Journal of Medicine**. v. 342, p. 921-929, 2000.

REN, L. et al. Prognosis of HIV Patients Receiving Antiretroviral Therapy According to CD4 Counts: A Long-term Follow-up study in Yunnan, China. **Nature – Scientific Reports**. v. 7, n. 9595, p. 1-7, 2017.

RESINO, S. et al. IL7RA rs6897932 Polymorphism Is Associated with Better CD4+ T-Cell Recovery in HIV Infected Patients Starting Combination Antiretroviral Therapy. **Biomoleculas**. v. 9, n. 233, p. 1-12, 2019.

REUTERS. **Trump administration Proposes Tricter Obamacare Rules**. Disponível em: <<http://www.reuters.com/article/us-usa-obamacare-idUSKBN15U25J>>. Acesso em: 18 de fev. 2017.

RODGER, A. J. *et al.* Partners of people on ART - a New Evaluation of the Risks (The PARTNER study): design and methods. **BMC Public Health**. v. 12, n. 296, p. 1-6, 2012.

RODGER, A. J. *et al.* Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. **The Lancet**. v. 393, p. 2428-2438, 2019.

ROSE, R. *et al.* Eradication of HIV from Tissue Reservoirs: Challenges for The Cure. **AIDS Res Hum Retroviruses**. v. 34, n. 1, p. 3-8, 2018.

SÁ, B. T. P. *et al.* Estimativa de adesão ao medicamento antirretroviral coformulado 3 em 1. **ABCS Health Sciences**. v. 43, n. 3, p. 136-140, 2018.

SANG-GYUNG, M.D. *et al.* Double Negative T Cells in Peripheral Blood of Patients with Rheumatoid Arthritis. **Korean J Clin Pathol**. v. 19, p. 98-102, 1999.

SCHACKER, T. W. *et al.* Biological and Virologic Characteristics of Primary HIV Infection. **Annals of Internal Medicine**. v. 128, n. 8, p.613-620, 1998.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Indicadores de Dados Básicos do HIV/AIDS dos Municípios Brasileiros**. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Governo Federal do Brasil. Disponível em: <<http://indicadoresclinicos.aids.gov.br/>>. Acesso em nov. de 2020.

SHAH, R. *et al.* A systematic review and meta-analysis in the effectiveness of mobile phone interventions used to improve adherence to antiretroviral therapy in HIV infection. **BMC Public Health**. v. 19, n. 915, p.1-15, 2019.

SHAW, G. M; HUNTER, E. HIV Transmission. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**. v. 2, p.1-23, 2012.

SHETE, A. *et al.* Incomplete functional T-cell reconstitution in immunological non-responders at one year after initiation of antiretroviral therapy possibly predisposes them to infectious diseases. **International Journal of Infectious Diseases**. v. 81, p. 114–122, 2019.

SILVA, J. A. G. *et al.* Fatores associados à não adesão aos antirretrovirais em adultos com AIDS nos seis primeiros meses da terapia em Salvador, Bahia, Brasil. **Cad Saúde Pública**. v. 31, n. 6, p. 1188-1198, 2015.

SILVA, R. B. *et al.* Thymic Function as a Predictor of Immune Recovery in Chronically HIV-Infected Patients Initiating Antiretroviral Therapy. **Front Immunol**. v. 10, n. 25, p. 1-13, 2019.

SILVA, S. L.; SOUZA, A. E. Establishment and Maintenance of the Human Naïve CD4+T-Cell Compartment. **Front. Pediatr.** v. 4, n. 119, p. 1-10, 2016.

SMITH, M. K. et al. Overlap between harm reduction and HIV service utilisation among PWID in India: Implications for HIV combination prevention. **Int. J. Drug Policy.** v. 57, p. 111-118, 2018.

SMITH, M. K. et al. The Detection and Management of Early HIV Infection: A Clinical and Public Health Emergency. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.** v. 63, n. 2, p.187-199, 2013.

STIRRUP, O. T. et al. Predictors of CD4 cell recovery following initiation of antiretroviral therapy among HIV-1 positive patients with well-estimated dates of seroconversion. **HIV Medicine.**v. 13, n. 3, p. 184-194, 2017.

SUCUPIRA, M. C. e al. High Levels of Primary Antiretroviral Resistance Genotypic Mutations and B/F Recombinants in Santos, Brazil. **AIDS Patient Care STDS.** v. 21, p.116–128, 2007.

SURRATT, H. A. et al. HIV Testing and Engagement in Care among Highly Vulnerable Female Sex Workers: Implications for Treatment as Prevention Models. **Journal of Health Care Poor Underserved.** v. 25, n. 3, p.1360-1378, 2014.

SZWARCWALD, C. L. et al. Results from a Method for Estimating HIV Incidence Based on the First CD4 Count among Treatment-Naïve Cases: Brazil, 2004-2013. **Journal of AIDS & Clinical Research.** v. 7, n. 11, p.1-8, 2016.

TANSER, F. et al. High Coverage of ART Associated with Decline in Risk of HIV Acquisition in KwaZulu-Natal, South Africa. **Science.** v. 339, p. 966-971, 2013.

TAPP, C. et al. Female gender predicts lower access and adherence to antiretroviral therapy in a setting of free healthcare. **BMC Infectious Diseases.** v. 11, n. 86, p. 1-7, 2011.

TARBOX J.A. et al. Elevated double negative T cells in pediatric autoimmunity. **J Clin Immunol.** v. 34, n. 5, p.504-599, 2015.

THE LANCET. Editorial. **Fast Track to 2030: Granularity at a Global Scale.** v. 2, 2015.

THE MOSCOW TIMES. **Russian Health Ministry Abandons Plans to Spend Additional 70 Billion Rubles on Fighting HIV Epidemic.** Disponível em: <<https://themoscowtimes.com/news/russian-health-ministry-abandons-plans-to-spend-additional-70-billion-rubles-on-fighting-hiv-epidemic-56929>>. Acesso em: 15 de fev. 2017.

TORRES, R. M. C. et al. High HIV infection prevalence in a group of men who have sex with men. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases.** v.21, n.6, p. 596-605, 2017.

UNAIDS. **90-90-90 Uma meta ambiciosa de tratamento para contribuir para o fim da epidemia de AIDS.** United Nations Programme on HIV/AIDS. 2015.

UNAIDS. **90-90-90, An Ambition Treatment target to Help End the AIDS Epidemic**. 2014.

UNAIDS. Declaração de Paris: “**São Paulo na luta contra a AIDS – buscando fazer mais e melhor**”. 2019. Disponível em: <<https://unaid.org.br/2019/01/declaracao-de-paris-sao-paulo-na-luta-contra-a-aids-buscando-fazer-mais-e-melhor/>>. Acesso em: 10 de fev. 2020.

UNAIDS. Estatísticas do Brasil. Disponível em: <<http://unaid.org.br/estatisticas/>>. Acesso em: 19 de fev. 2017.

UNAIDS. **Global AIDS Update 2016**. 2016.

UNAIDS. **Global Report**. UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Suíça. 2013.

UNAIDS. **Meta de Supressão Viral entre Pessoas Vivendo com HIV ainda Impõe Desafios**. 2019. Disponível em: <<https://unaid.org.br/2019/03/meta-de-supressao-viral-entre-pessoas-vivendo-com-hiv-ainda-impoe-desafios/>>. Acesso em: 10 de fev. 2020.

UNAIDS. **Prevention Gap Report**. 2016.

UNAIDS. **Tratamento**. 2015. Disponível em: <<https://unaid.org.br/wp-content/uploads/2016/03/Tratamento-2015.pdf>>. Acesso em: 21 de fev. 2020.

UNAIDS. **WHO Group on HIV Incidence Assays Meeting Report – Estimating HIV Incidence Using HIV Case Surveillance**. World Health Organization, Suíça, 2015.

UNITED NATIONS. **General Assembly. Meeting Coverage**. Seventieth General Assembly, 99th & 100th Meetings (Am & Pm). Junho, 2016.

UNSW MEDICINE. **Opposites Attract Study. University of New South Wales. Kirby Institute**. Disponível em: <<https://kirby.unsw.edu.au/project/opposites-attract>>, Acesso em: 05 jul. 2019.

USTIANOWSKI, A; ARENDS, J. E. Tenofovir: What We Have Learnt After 7.5 Million Person-Years of Use. **Infect. Dis. Ther.** v.4, n. 2, p.145-157, 2015.

VERNAZZA, P. L.; BERNARD, E. J. HIV is not transmitted under fully suppressive therapy: The Swiss Statement – eight years later. **Swiss Med Wkly.** v. 14, n. 14246, p. 1-6, 2016.

WALENSKY, R. P. et al. Cost-effectiveness of HIV Treatment as Prevention in Serodiscordant Couples. **New England Journal of Medicine.** v. 369, p.1715-1725, 2013.

WALKER, N. F. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. **HIV AIDS.** v. 4, p.49-64, 2015.

WANG, Z. et al. Electronic Health Interventions to Improve Adherence to Antiretroviral Therapy in People Living With HIV: Systematic Review and Meta-Analysis. **JMIR MHEALTH AND UHEALTH**. v. 7, n. 10, p. 1-17, 2019.

WHO, **Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Preventing and Treating HIV Infection**, 2013.

WHO. **Guidance on Provider-Initiated Testing and Counseling in Health Facilities**. Addis Ababa: World Health Organization. 2007. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/9789241595568_en.pdf> Acesso em: 22 de abr. 2017.

WHO. **When and how to Use Assays for Recent Infection to Estimate HIV Incidence at a Population Level**. Suíça. World Health Organization. 2011.

WHO. World Health Organization. **ADHERENCE TO LONG-TERM THERAPIES Evidence for action**. 2003. Disponível em: <https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1>. Acesso em: 10 de jun. 2019.

WHO. World Health Organization. **AIDS and sexually Transmitted Diseases**. Disponível em: <<http://www.emro.who.int/asd/health-topics/vulnerable-groups-and-key-populations-at-increased-risk-of-hiv.html>>. Acesso em: 20 de fev. 2020.

WHO. World Health Organization. **Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection**. 2016. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf?sequence=1>. Acesso em: 01 set. 2019.

WHO. World Health Organization. **Guideline on When to Start Antiretroviral Therapy and on Pre-Exposure Prophylaxis for HIV**. 2015. Disponível em: <<https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22247en/s22247en.pdf>>. Acesso em: 05 de jan. 2020.

WHO. World Health Organization. **HIV/AIDS. Viral suppression for HIV treatment success and prevention of sexual transmission of HIV**. Disponível em: <<https://www.who.int/hiv/mediacentre/news/viral-suppression-hiv-transmission/en/>>. Acesso em: 04 jul. 2019.

WHO. World Health Organization. **How to Investigate Adherence to Antiretroviral Treatment. How to Investigate Adherence to Antiretroviral Treatment**. 2011. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21376en/s21376en.pdf>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

WHO. World Health Organization. **Resistance Report**. 2019. Disponível em: <<https://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hivdr-report-2019/en/>>. Acesso em: 30 de nov. 2019.

WHO. World Health Organization. **What's New in Treatment Monitoring: Viral Load and Cd4 Testing**. 2017. Disponível em:

<<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255891/WHO-HIV-2017.22-eng.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 05 jun. 2019.

WHO/UNAIDS. **Annual Meeting of the Technical Working Group on HIV Incidence Assays**. Barcelona, Espanha, 2014.

WILSON, E.M.P.; SERETI, I. Immune restoration after antiretroviral therapy: the pitfalls of hasty or incomplete repairs. **Immunol Rev.** v. 254, n. 1, 343-354, 2013.

WONG, J. K; YUK, S. A. Tissue reservoirs of HIV. **Curr Opin HIV AIDS.** v. 11, n. 4, p. 362-370, 2016.

WONG, N. S. et al. Immune recovery of middle-aged HIV patients following antiretroviral therapy - An observational cohort study. **Medicine.** v. 96, n. 28, p. 1-7, 2017.

World Health Organization (WHO). **HIV Testing and Counselling: The Gateway to Treatment, Care and Support**. 2003. Disponível em: <http://www.who.int/3by5/publications/briefs/hiv_testing_counselling/en/>. Acesso em: 22 de abr. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Laboratory Guidelines for Enumerating CD4 T Lymphocytes in the Context of HIV/AIDS**. Regional Office for South-East Asia New Delhi. 2007.

WU, Z. et al. China AIDS Policy Implementation: Reversing the HIV/AIDS Epidemic by 2015. **International Journal of Epidemiology.** v. 39, 2010.

YANG, X. et al. Immunological and virologic outcomes of people living with HIV in Guangxi, China: 2012-2017. **Plos One.** v. 14, n. 3, p. 1-14, 2019.

YOUNG, M. J. Off-Target Effects of Drugs that Disrupt Human Mitochondrial DNA Maintenance. **Front Mol Biosci.** v. 4, n. 74, p. 1-17, 2017.

ZHANG, X. Anti-retroviral drugs: current state and development in the next decade. **Acta Pharm Sin B.** v. 8, n. 2, p. 131-136, 2018.

ZHENG, Z; LI, Y; JIANG, Y; et al. Population HIV transmission risk for serodiscordant couples in Guangxi, Southern China. **Medicine.** v. 97, n. 36, p.1-8, 2018.