

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**TESE DE DOUTORADO  
QUALIFICANDO A CASCATA DO HIV: DIFERENTES TEMPOS  
ATÉ A SUPRESSÃO VIRAL A PARTIR DOS DADOS DA  
COORTE DE ALVORADA**

Patrícia Fisch

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Riva Knauth

Coorientador: Prof. Dr. Álvaro Vigo

Porto Alegre, novembro de 2017

### CIP - Catalogação na Publicação

Fisch, Patrícia  
Qualificando a Cascata do HIV: Diferentes tempos  
até a supressão viral a partir dos dados da Coorte de  
Alvorada / Patrícia Fisch. -- 2017.  
109 f.  
Orientadora: Daniela Riva Knauth.

Coorientador: Alvaro Vigo.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS,  
2017.

1. HIV. 2. Aids. 3. Coorte. I. Knauth, Daniela  
Riva, orient. II. Vigo, Alvaro, coorient. III.  
Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**TESE DE DOUTORADO**  
**QUALIFICANDO A CASCATA DO HIV: DIFERENTES TEMPOS**  
**ATÉ A SUPRESSÃO VIRAL A PARTIR DOS DADOS DA**  
**COORTE DE ALVORADA**

PATRICIA FISCH

**Orientadora: Profa. Dra. Daniela Riva Knauth**

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, Brasil.

2017

## **BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Ivan França Junior, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo.

Profa. Dr. Luciana Barcellos Teixeira, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Profa. Dra. Nêmora Tregnago Barcellos, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

*“Conheça todas as teorias, domine todas  
as técnicas, mas ao tocar uma alma  
humana, seja apenas outra alma humana.”*

*Carl Jung*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de medicina da UFRGS e seus professores pela oportunidade de formação com qualidade e entusiasmo.

À professora Daniela Riva Knauth, minha orientadora, com quem aprendi muito sobre HIV, aids, gênero, vulnerabilidade e sociedade nos últimos 6 anos. Hoje eu enxergo o HIV como algo muito maior do que um vírus.

Ao professor Álvaro Vigo, meu coorientador, pela disponibilidade e gentileza. Obrigada por me guiar e tornar as análises possíveis no tempo disponível.

Obrigada, Daniela e Álvaro, por acreditarem no potencial de Alvorada.

À equipe do Núcleo Hospitalar de Epidemiologia do HNSC-HCC pela compreensão e flexibilização dos meus horários de trabalho. Ao Grupo Hospitalar Conceição pelo apoio às atividades de formação acadêmica, através da liberação para realização de estágio.

Ao Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST's, Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde e ao Ministério de Relações Exteriores da França, através do Programa de Cooperação Técnica Bilateral Brasil-França, pela oportunidade de realização de estágio no Institut Pierre Louis d'Epidemiologie et de Santé Publique – IPLESP UMR-S 1136.

À equipe do SAE Alvorada pela parceria, entusiasmo e dedicação. Muito obrigada por acreditarem nessa causa e buscarem o melhor todos os dias, sem preconceito, sem julgamento e com muito carinho e criatividade. Obrigada Cassiana e Rafael pela parceria na quase interminável coleta de dados. Vocês são parte importante desse processo.

Ao Edson, pela consultoria técnica e formatação, pelos gráficos e figuras, pelo carinho, parceria e paciência e pelos carboidratos na reta final.

Por fim, agradeço aos meus pais e às minhas irmãs, por serem a melhor definição de família: estímulo sem cobrança, apoio sem questionamento e amor incondicional.

## SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS .....	7
RESUMO .....	9
ABSTRACT.....	11
1 APRESENTAÇÃO .....	13
2 INTRODUÇÃO .....	14
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	16
3.1 Introdução.....	16
3.2 Contexto epidemiológico.....	17
3.3 O Diagnóstico do HIV.....	20
3.4 A Evolução da infecção pelo HIV e manifestações clínicas .....	26
3.5 A Terapia Antirretroviral para o HIV.....	28
3.6 Estratégias de controle.....	32
3.7 Os estudos de Coorte .....	39
3.8 As coortes de pessoas vivendo com HIV e aids .....	40
4 OBJETIVOS .....	43
4.1 Objetivo Geral .....	43
4.2 Objetivos Artigo 1 .....	43
4.3 Objetivos Artigo 2 .....	43
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	44
6 ARTIGO 1 .....	54
7 ARTIGO 2 .....	70
8 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	88
9 ANEXOS .....	90
A. Aprovação pelo Comitê da Ética em Pesquisa .....	90
B. Instrumento de coleta de dados: questionário.....	95
C. Certificado de tradução dos artigos .....	106

## **ABREVIATURAS E SIGLAS**

**ART-CC** – Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration

**CAPS** – Centro de Atenção Psicossocial

**CD4** – Linfócitos T que expressam CD4+

**CTA** – Centros de Testagem e Aconselhamento

**CV** – Carga viral do HIV

**DDAHV** – Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais

**DST** – Doenças Sexualmente Transmissíveis

**HAART** – Highly Active Antiretroviral Therapy (do inglês, terapia antirretroviral altamente efetiva)

**HIV** – Vírus da Imunodeficiência Humana

**HSH** – Homens que fazem sexo com homens

**IBGE** – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

**IST** – Infecção Sexualmente Transmissível

**MACS** – Multicenter AIDS Cohort Study

**NA-ACCORD** – The North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design

**OMS** – Organização Mundial da Saúde

**ONGs** – Organizações Não Governamentais

**PCDT** – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos

**PEP** – Profilaxia Pós Exposição

**PN-DST/AIDS** – Programa Nacional de DST e Aids

**PrEP** – Profilaxia Pré Exposição

**PVHA** – Pessoas Vivendo com HIV e Aids

**SICLOM** – Sistema de Controle Logístico de Medicamentos

**SIM** – Sistema de Informação de Mortalidade

**SINAN** – Sistema de Agravos de Notificação Compulsória

**SIRI** – Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune

**SISCEL** – Sistema de Controle de Exames de Laboratório



**SUS** – Sistema Único de Saúde

**TARV** – Terapia Antirretroviral

**UBS** – Unidade Básica de Saúde

**UNAIDS** – Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS

**WHO** – World Health Organization

**WIHS** – Women’s Interagency HIV Study

## RESUMO

**Introdução:** O Brasil é um país continental e a epidemia de aids varia de acordo com a região geográfica. De acordo com as estimativas nacionais, em 2014, a prevalência do HIV foi de 0,39% na população geral e quase duas vezes maior entre os homens do que entre as mulheres (0,7% versus 0,4% na faixa etária de 15 a 49 anos). A região metropolitana de Porto Alegre, é considerada um *hotspot* da epidemia brasileira de aids. Alvorada, com uma população de 200 000 habitantes, é a cidade mais pobre da região metropolitana de Porto Alegre. Sua taxa de incidência de aids é quase cinco vezes superior à taxa brasileira. A Coorte Alvorada foi realizada para tentar entender esse cenário específico. Os objetivos atuais da coorte são proporcionar informações de nível de coorte sobre os resultados do atendimento ao HIV em nosso cenário específico de vulnerabilidade e com taxas de HIV muito mais altas do que as do país.

**Métodos:** São elegíveis para inclusão na Coorte de Alvorada indivíduos infectados pelo HIV que tiveram pelo menos uma visita ambulatorial no Serviço de Assistência Especializada de Alvorada. Variáveis padronizadas foram coletadas através de um formulário específico com base nos registros médicos de cada visita ambulatorial. As variáveis coletadas incluem características demográficas, marcadores biológicos relacionados ao HIV, eventos definidores de aids, gestação, tratamentos antirretrovirais e as datas e causas da morte, conforme relatado nos registros médicos.

Usando estimativas nacionais da prevalência do HIV para o Brasil e dados de vigilância em casos de HIV/aids recém-diagnosticados para o Brasil e para Alvorada, estimamos a prevalência do HIV em Alvorada em 2014 na população em geral, entre homens e entre mulheres. Depois disso, estimamos o número de pessoas em cada estágio da cascata ideal do HIV para o Brasil e para a Alvorada. Em seguida, utilizamos dados de coorte em pacientes atendidos pelo HIV em Alvorada para estimar os intervalos de tempo entre cada etapa da cascata de cuidados do HIV.

**Resultados:** Entre 2010 e 2015, a coorte incluiu 1009 pacientes infectados pelo HIV do Serviço de Assistência Especializada em HIV e Aids de Alvorada. Destes, 75,5% são pacientes novos e 24,5% são transferidos de outro serviço especializado em HIV.

Mais da metade da coorte eram do sexo feminino (51,2%), com idade média de 36,5 anos. A mediana da contagem de CD4 na linha de base foi de 460 células / mm<sup>3</sup>.

No Brasil, a prevalência estimada de HIV foi de 0,49% para os homens e de 0,28% para as mulheres. Em Alvorada, essas prevalências foram de 1,36% na população geral, 1,49% entre os homens e 1,25% entre as mulheres. O tempo mediano do diagnóstico até a supressão viral do HIV foi de 1,95 anos e não foi significativamente diferente entre homens (1,74 anos) e mulheres (2,12 anos). Este tempo foi dividido em três etapas: do diagnóstico à entrada no serviço, com uma mediana de tempo de 38 dias; da entrada no serviço ao início da terapia antirretroviral, com um tempo médio de 61 dias; e do início da terapia antirretroviral à supressão viral, com uma mediana de tempo de 226 dias. O tempo desde o diagnóstico do HIV até a supressão viral apresentou grande variabilidade, atingindo até 28 anos em nossa amostra.

**Conclusões** A epidemia de HIV / AIDS em Alvorada é diferente do resto do Brasil, sendo que as estimativas de prevalência são 3 vezes maiores em Alvorada do que no Brasil. Há uma diferença entre homens e mulheres e as mulheres são mais afetadas em Alvorada. Isso indica a necessidade de estratégias diferenciadas para controlar a epidemia de HIV no país.

**Palavras-chave:** HIV, aids, coorte, terapia antirretroviral, cascata do cuidado contínuo do HIV, cascata do HIV.

## ABSTRACT

**Introduction** Brazil is a continental country, and the AIDS epidemic varies according to the geographic region. According to latest national estimates, in 2014, the HIV prevalence was 0.39% in the general population, and almost twice higher among men than among women (0.7% versus 0.4% in the 15 to 49 age group). The metropolitan area of Porto Alegre, is considered a hotspot of the Brazilian AIDS epidemic. Alvorada, with a 200 000 inhabitants' population, is the poorest city in the metropolitan area of Porto Alegre. Its AIDS incidence rate is almost five times higher than the Brazilian rate. The Alvorada Cohort was held to try to understand this specific scenario. The current objectives of the cohort are to provide cohort-level information on the outcomes of HIV care in our specific scenario of vulnerability and higher HIV rates compared with Brazil.

**Methods** Patients are eligible for inclusion in the Alvorada Cohort if they are infected by HIV and have had at least one outpatient visit with the infectious disease physician at the Alvorada Specialized Care Service. Standardized variables are collected through a specific standardized form on the basis of medical records from each outpatient visit. Variables collected include demographic characteristics, HIV-related biological markers, AIDS-defining events, pregnancy, antiretroviral treatments, and the dates and causes of death, as reported in the medical records.

Using national estimates of HIV prevalence for Brazil and surveillance data on newly diagnosed HIV/AIDS cases for Brazil and for Alvorada, we estimated the HIV prevalence in Alvorada in 2014 in the general population, among men and among women. After that, we estimated the number of people in each stage of the ideal HIV cascade of care for Brazil and for Alvorada. We then used cohort data on patients in care for HIV in Alvorada to estimate the time intervals between each step of the HIV cascade of care.

**Results** From 2010 to 2015, the cohort enrolled 1009 HIV-positive patients into its HIV care and treatment program. From these, 75.5% are newly engaged to care, and 24.5% are transferred from another HIV specialized service. Over half of cohort were females (51.2%), with a median age of 36.5 years old. The median CD4 count at the baseline was 460 cells/mm<sup>3</sup>.

In Brazil, the estimated HIV prevalence was 0.49% for men and 0.28% for women. In Alvorada, these prevalences were 1.36% in the general population, 1.49% among men and 1.25% among women. The overall median time from diagnosis to HIV viral suppression was 1.95 years, and it was not significantly different between men (1.74 years) and women (2.12 years). This time was divided into three steps: from diagnosis to the care entry, with a median time of 38 days; from care entry to the ART initiation, with a median time of 61 days; and from ART initiation to viral suppression, with a median time of 226 days. The time from HIV diagnosis to viral suppression showed great variability, reaching up to 28 years in our sample.

**Conclusions** The HIV/AIDS epidemic in Alvorada is different from the rest of Brazil. The prevalence estimates are 3 times higher in Alvorada than in Brazil. There is a difference between men and women with women being more affected in Alvorada. This indicates the need for differentiated strategies to control HIV epidemic in the country.

**Keywords:** HIV, AIDS, cohort, antiretroviral therapy, treatment cascade, continuum of HIV care.

## **1 APRESENTAÇÃO**

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “Qualificando a cascata do HIV: diferentes tempos até a supressão viral a partir dos dados da coorte de Alvorada”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 29 de setembro de 2017. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos;
2. Artigos;
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio estão apresentados nos anexos.

## 2 INTRODUÇÃO

A epidemia da aids no Estado do Rio Grande do Sul apresenta características diferentes do resto do país. Desde 2006, o Estado apresenta a maior taxa de detecção de casos de aids por Unidades da Federação, mantendo-se esta praticamente o dobro da taxa nacional. Também desde 2006, Porto Alegre é a capital com a maior taxa de detecção, apresentando uma taxa que é aproximadamente cinco vezes maior do que a do Brasil. Em 2011, Alvorada ultrapassou Porto Alegre e se tornou a cidade com a maior taxa de detecção de casos de aids no país, com taxa de 100,2 casos por 100.000 habitantes por ano (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS, 2011). As razões para essas taxas de incidência tão elevadas no Estado não estão claras.

Alvorada é um município da região metropolitana de Porto Alegre, com uma população estimada para 2014 pelo IBGE de 205.683 habitantes. Os primeiros 2 casos de aids de Alvorada foram notificados em 1987. Em 1998, Alvorada já era a 15ª cidade com maior taxa de incidência de aids no Brasil, com taxa de 51,3 casos por 100.000 habitantes por ano. Em 2011, Alvorada ultrapassou Porto Alegre e se tornou a cidade com a maior taxa de detecção de casos de aids no país, com taxa de 100,2 casos por 100.000 habitantes por ano (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS, 2011).

Alvorada é um município chave no contexto da epidemia de HIV e aids na região metropolitana de Porto Alegre. O Serviço de Atenção Especializado de Alvorada, implantado em 2000, é o único serviço de referência em HIV/aids e atende, teoricamente, toda a população com diagnóstico de HIV no município. Isto permite ter um melhor conhecimento das pessoas vivendo com HIV e aids em Alvorada. Assim, devido à relevância do HIV e da situação epidemiológica do município de Alvorada dentro da região sul e do Brasil, em 2013, decidiu-se estudar o município através de uma coorte histórica, realizada através de revisão de prontuários. Os dados desta coorte foram utilizados para a elaboração dos artigos que

compõem essa tese de doutorado em Epidemiologia.



## 3 REVISÃO DE LITERATURA

### 3.1 Introdução

Desde o aparecimento dos primeiros casos da síndrome da imunodeficiência adquirida, ou aids, no início da década de 1980 até a atualidade, seu perfil epidemiológico mudou muito. Inicialmente quase restrita a homens, a transmissão do HIV no início da epidemia era predominantemente homossexual, como em homens que fazem sexo com homens, e parenteral, através do compartilhamento de agulhas contaminadas entre os usuários de drogas injetáveis. Atualmente, a transmissão heterossexual do HIV é a via de contaminação que mais cresce no mundo. No Brasil, a transmissão heterossexual foi a via de contaminação documentada em mais de 90% das notificações de aids em mulheres e em aproximadamente de 40% das notificações de aids de homens entre 2007 e 2016 (BRASIL, 2016).

No Brasil, os primeiros casos foram relatados na região sudeste. Nos primeiros anos da epidemia, as regiões portuárias se destacaram com as maiores taxas de incidência, principalmente Itajaí, em Santa Catarina (SC) e Santos, em São Paulo (SP). Em 1998, Itajaí apresentou uma taxa de incidência<sup>1</sup> de 154,4 casos de aids por 100.000 habitantes por ano - a maior já registrada em um município brasileiro (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; COORDENAÇÃO NACIONAL DE DST E AIDS, 2001). Desde o ano 2000 o Rio Grande do Sul (RS) tem se destacado negativamente como o estado com a maior taxa de detecção de casos de

---

<sup>1</sup> Para melhor entendimento do contexto epidemiológico do Brasil, é necessário conhecer algumas mudanças nos indicadores brasileiros ao longo dos anos. De acordo com os dados apresentados nos Boletins Epidemiológicos de Aids do Ministério da Saúde, de 1991 a 2000 são apresentadas taxas de incidência de aids por 100 mil habitantes, com base nos casos notificados de aids através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (BRASIL. 2001). De 2001 a 2013 são apresentadas as taxas de detecção de casos de aids (por 100 mil habitantes por ano). A taxa de detecção considera casos de aids notificados no SINAN, casos declarados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e casos registrados no Sistema de Controle de Exames de Laboratório (SISCEL) e no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) (BRASIL. 2013a). A partir de 2014, o Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais (DDAHV) passou a utilizar um índice composto para ordenar os municípios mais acometidos por HIV/aids. Este índice composto é estimado utilizando-se sete indicadores selecionados: taxa de detecção de aids, taxa de mortalidade por aids, taxa de detecção de aids em menores de cinco anos, variações anuais dessas taxas e primeiro exame de CD4 (BRASIL. 2014).

aids, sempre próximo ao dobro da taxa nacional. Em 2015, a taxa de detecção de aids do Brasil foi de 20,7/100.000 habitantes e a do RS foi 34,7. Atualmente, Porto Alegre é a capital com a maior taxa de detecção do país: 74/100.000 habitantes, quase quatro vezes a taxa nacional. Em 2011, o município de Alvorada, na região metropolitana de Porto Alegre, ultrapassou a capital e se tornou o município com a maior taxa de detecção do país (98,8/100.000 habitantes em 2012). No ano de 2013, a taxa de detecção de casos de aids no município de Alvorada foi de 84/100.000. Em termos de mortalidade relacionada ao HIV, o RS também se destaca apresentando a maior taxa de mortalidade do país, atualmente o dobro da nacional. No Brasil, o coeficiente de mortalidade padronizado foi de 5,6 por 100 mil habitantes em 2015. No RS, este coeficiente foi de 10,2 óbitos por 100 mil habitantes em 2015 (BRASIL, 2016).

Além das mudanças na distribuição dos casos de HIV e aids nas regiões do Brasil ao longo destes anos de epidemia, as características clínicas da doença também mudaram muito: inicialmente com diagnósticos sindrômicos presuntivos de uma doença de alta letalidade no início dos anos 1980 até a fase atual de doença crônica com amplas opções terapêuticas disponíveis. Entretanto, apesar das excelentes opções terapêuticas disponíveis, com grande impacto na sobrevivência das pessoas vivendo com HIV e aids, a epidemia ainda enfrenta importantes desafios, como a dificuldade de acesso a serviços de saúde pelas populações mais vulneráveis, atraso no diagnóstico, não adesão ao tratamento e preconceito.

### **3.2 Contexto epidemiológico**

O número de casos de HIV aumentou de 31 milhões de pessoas em 2002 para 36,7 milhões em no fim de 2016, principalmente porque as pessoas usando terapia antirretroviral (TARV) estão vivendo mais. Enquanto isso, a incidência diminuiu de 3,3 milhões em 2002 para 1,8 milhões em 2016. Credita-se essa diminuição na incidência à diminuição da transmissão heterossexual do vírus (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017a).

Na América Latina, o Programam Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) descreve a epidemia do HIV como estabilizada, com um

pequeno decréscimo anual no número de novas infecções desde 1996. O número de pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) continua crescendo visto que os tratamentos disponíveis aumentaram significativamente a expectativa de vida dos portadores do vírus. Aproximadamente um terço das pessoas vivendo com HIV na América Latina estão no Brasil (UNAIDS, 2010).

De 1980 a junho de 2016 foram notificados 842.710 casos de aids, sendo 293.685 (34,9%) destes em mulheres. A razão de casos por sexo (razão masculino/feminino) vem diminuindo ao longo dos anos: passou de 26 homens por mulher em 1985 para 2,1 homens por mulher em 2015 (BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS, 2015). Se considerarmos apenas a faixa etária de 15 a 24 anos, entre os anos 2000 e 2004, houve inversão desta razão de sexo, sendo 0,9 casos em homens para cada caso em mulher (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS, 2011).

A região Sul notificou 20,1% dos casos de aids do Brasil entre 1980 e junho de 2016, totalizando 169.207 notificações. Destas, 84.852 (50,1% das notificações da região Sul) são do Rio Grande do Sul. Em relação aos casos novos, a taxa de detecção no Brasil está estabilizada, com taxa de 20,7 por 100.000 habitantes no ano de 2015. A taxa do estado do Rio Grande do Sul é a maior do país: 34,7 por 100.000 habitantes, também em 2015. Desde 2000, Porto Alegre é a capital com maior taxa de incidência do Brasil, quase sempre acima de 90 casos por 100.000 habitantes por ano. Em 2013 essa taxa foi de 96,2 por 100.000 habitantes, porém chegou a 120,2/100.00 em 2007, quando Porto Alegre era a cidade com maior taxa de detecção do país. Em 2011, Alvorada ultrapassou Porto Alegre e se tornou a cidade com a maior taxa de detecção de casos de aids no país, com taxa de 100,2 casos por 100.000 habitantes por ano. Atualmente, de acordo com o Boletim Epidemiológico de 2016, Alvorada apresenta uma taxa de detecção média de 63,1 casos por 100.000 habitantes entre os anos de 2011 e 2015, sendo considerada o segundo município do *ranking* dos 100 municípios com mais de 100 mil habitantes segundo índice composto apresentado pelo Ministério da Saúde (BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE

DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS, 2016).

De acordo com o Boletim Epidemiológico HIV e Aids de 2014, no Brasil a epidemia encontra-se estável e concentrada em subgrupos populacionais vulneráveis, como usuários de drogas ilícitas, homens que fazem sexo com homens (HSH) e mulheres profissionais do sexo (BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS, 2014). Este mesmo boletim citava o conceito de *hotspots*<sup>2</sup> para caracterizar os estados do Amazonas e do Rio Grande do Sul, com taxas de detecção de aids de 37,4 e 41,3 respectivamente, e a necessidade destes estados serem tratados como prioridade. Assim, nestes dois estados, a dose tripla combinada, o chamado 3 em 1, dos antirretrovirais tenofovir, lamivudina e efavirenz passou a ser disponibilizado antes do resto do país, em novembro de 2014.

Quanto à categoria de exposição das PVHA, a epidemia também vem mudando seu perfil ao longo dos anos. Após a fase inicial, de transmissão predominantemente homossexual e parenteral, através do compartilhamento de seringas e de transfusões de sangue contaminado, a transmissão heterossexual se mostrou extremamente eficaz na disseminação do vírus e atualmente é a modo de contaminação mais comum no mundo, principalmente em países em desenvolvimento (FAUCI; LANE, 2010). Nos Estados Unidos, a transmissão heterossexual é a via de transmissão que mais cresce, sendo a maneira de contaminação de até 90% das pessoas que vivem com HIV/aids no país (COHN; CLARK, 2005).

No Brasil, a principal via de transmissão entre indivíduos com 13 anos ou mais é a sexual. Em 2016, essa categoria correspondeu a 96,2% das transmissões com categoria de exposição conhecida entre homens e a 95,9% entre mulheres. Entre os homens, até 2009, havia predomínio da transmissão heterossexual, porém com aumento da proporção de casos com transmissão homossexual nos últimos anos, que passou de 34,6% em 2004 para 50,2% em 2016. Desde 2010, a transmissão homossexual predomina em relação à heterossexual nos homens com 13 anos ou

---

<sup>2</sup> A definição de *hotspot* não é precisa e seu significado pode variar em documentos científicos e oficiais (MCKAY et al., 2017). Em relação ao HIV, o termo já foi usado para designar áreas de grande prevalência e/ou incidência. Desde 2015, a UNAIDS, que já adotou o termo em suas publicações

mais (BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS, 2015).

A transmissão heterossexual do HIV não é consistente nem previsível e, apesar de muitos avanços em relação ao HIV, seus mecanismos de transmissão ainda não são totalmente entendidos. Tanto fatores relacionados ao vírus, como relacionados ao hospedeiro podem influenciar na transmissão sexual do HIV. Dentre os fatores de risco associados à transmissão heterossexual do HIV estão a presença de outras doenças sexualmente transmissíveis (DST), carga viral alta ou infecção aguda pelo HIV, ausência de circuncisão, presença de ectopia cervical, relação sexual durante o período menstrual e ausência de proteção de barreira (COHN; CLARK, 2005). Assim como uma pessoa pode se infectar após uma única exposição heterossexual, outros podem não se infectar apesar de exposições repetidas. Mesmo parecendo que a transmissão do HIV é mais eficiente do homem para a mulher (penetração vaginal, quando uma mulher exposta é penetrada por parceiro em relação sexual vaginal) do que da mulher para o homem (penetração vaginal, com homem exposto penetrando mulher soropositiva em relação sexual vaginal), mulheres infectadas pelo HIV podem contaminar seus parceiros sexuais (COHN; CLARK, 2005). A maior vulnerabilidade biológica das mulheres em relação à transmissão heterossexual (GRIESBECK; SCULLY; ALTFELD, 2016) associada às desigualdades de gênero, que dificultam a negociação por sexo seguro por exemplo, estão associadas ao fenômeno de feminização da epidemia. Hoje, as mulheres já são 52% das PVHA nos países de renda baixa e média (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017a).

### **3.3 O Diagnóstico do HIV**

O teste para a detecção de anticorpos que o corpo produz contra o HIV está disponível desde 1985. A disponibilidade do teste propiciou, inicialmente, a comprovação de que as pessoas com aids estavam contaminadas com o HIV. Com o passar do tempo, o teste possibilitou também identificar indivíduos assintomáticos

---

(UNAIDS, 2014a), recomenda cautela com o uso do termo, uma vez que ele pode ser visto com conotação negativa, (UNAIDS, 2015).

infectados pelo vírus.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a UNAIDS, esse exame deve ser, idealmente, acompanhado do princípio dos “5 Cs” para a sua realização. A sigla vem do inglês e significa *Consent* (o exame só deve ser realizado com consentimento informado e voluntário) *Confidentiality* (o resultado do exame deve ser confidencial), *Counselling* (a testagem deve vir acompanhado de aconselhamento), *Correct status* (os resultados corretos dos exames devem ser assegurados) e *Connections* (o vínculo com serviços de prevenção, cuidado e tratamento deve ser assegurado) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017b).

De acordo com as Políticas de Testagem para o HIV, elaboradas pela OMS em conjunto com a UNAIDS, em junho de 2004, é importante distinguir claramente quatro oportunidades de testagem para o HIV (UNAIDS; WHO, 2004):

1. Testagem e aconselhamento voluntários, para qualquer pessoa que queira saber seu status sorológico em relação ao HIV.
2. Testagem diagnóstica do HIV, indicada para pessoas que procuram serviços de saúde com sinais ou sintomas compatíveis com doenças relacionadas ao HIV ou à aids. Nessa modalidade, inclui-se a testagem de rotina de todos os pacientes com tuberculose.
3. Testagem de rotina oferecida pelos profissionais de saúde a todos os pacientes que apresentem DST, a todas as gestantes e a todas as pessoas em acompanhamento em serviços de saúde inseridos em comunidades onde o HIV é prevalente, mesmo que assintomáticos.
4. Triagem mandatória do HIV em sangue e derivados, destinados para transfusão e em doadores de órgãos ou líquidos corporais, como sêmen utilizados em inseminação artificial.

A OMS e a UNAIDS apoiam o aumento da testagem voluntária e amplamente oferecida para a população, inclusive como parte importante das estratégias de prevenção, o que inclui a meta 90-90-90 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017b). A testagem voluntária tem maior probabilidade de gerar mudança de comportamento a fim de evitar a transmissão do HIV para outros indivíduos. Entretanto, as entidades reconhecem a necessidade de medidas adicionais variadas e inovadoras em relação ao diagnóstico do HIV. Estudos realizados tanto

em países industrializados como em países em desenvolvimento sugerem que oportunidades para aconselhamento e diagnóstico estão sendo perdidas nos serviços de saúde (UNAIDS. WHO, 2007).

Para orientar as recomendações da testagem para o HIV oferecida para profissionais de saúde, são utilizados os diferentes padrões de epidemia pelo HIV definidos pela OMS e pela UNAIDS, que são os seguintes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013):

1. Epidemia de HIV de baixo nível, quando o vírus não se disseminou em níveis significativos em nenhuma subpopulação e a maioria das infecções registradas estão em indivíduos com comportamento de alto risco. Nestes casos, a prevalência não excede 5% em nenhum subgrupo definido.
2. Epidemia de HIV concentrada, quando o vírus se disseminou rapidamente em subgrupos populacionais definidos, mas não está bem estabelecido na população geral. Considera-se a prevalência acima de 5% em pelo menos uma subpopulação definida e prevalência abaixo de 1% em gestantes como *proxys* numéricos.
3. Epidemia de HIV generalizada, quando o HIV está estabelecido na população geral e a prevalência entre gestantes é consistentemente acima de 1%.

No Brasil, em 1997, foram implantados os primeiros Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA), vinculados ao Programa Nacional de DST e Aids, hoje Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. O objetivo dos CTA's é promover o acesso da população brasileira ao diagnóstico e à prevenção do HIV e das demais DST's na rede pública de saúde (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. PROGRAMA NACIONAL DE DST E AIDS, 2008a). A promoção do acesso universal ao diagnóstico e à prevenção do HIV seguem sendo um grande desafio a ser superado no Brasil e mundo.

Em 2007-2008, o Ministério da Saúde emitiu um relatório do diagnóstico situacional dos CTA's no Brasil. Neste relatório, metade dos CTA's apontavam gestantes entre as três populações mais atendidas nos centros. Estes CTA's estavam com maior frequência em municípios com indicadores de pré-natal mais deficitários e com taxas de mortalidade materna e infantil mais elevadas (BRASIL, 2008a).

Os CTA's foram organizados de maneira bastante diversificada no Brasil,

com identidades bem definidas e respondendo a demandas e necessidades específicas. A partir da análise situacional destes serviços, eles foram classificados em perfis tecnológicos diferentes: básico, assistencial, atenção integral e promoção da saúde. Dentre esses quatro perfis, os CTA's de perfil básico têm papel estratégico na ampliação do diagnóstico, uma vez que estão implantados em municípios mais pobres, com baixa cobertura de pré-natal. Foram implantados em locais de epidemia recente e a clientela é composta basicamente por gestantes.

Ainda com base na avaliação situacional da rede de CTA no Brasil, foram elaboradas recomendações para contribuir com a ampliação do diagnóstico de infecções pelo HIV no país. As recomendações que constam no documento “Centros de Testagem e Aconselhamento do Brasil: Desafios para a Equidade e o Acesso” são as seguintes:

1. Priorizar populações mais vulneráveis, garantido a equidade no acesso aos serviços.
2. Ampliar a rede de serviços, articulando estratégias de acesso universal e equitativo em áreas prioritárias.
3. Respeitar as capacidades e potencialidades de cada serviço.
4. Definir objetivamente normas de organização e operação.
5. Garantir a realização do diagnóstico de sífilis em todos os serviços.
6. Adequar as ações de prevenção à realidade epidemiológica do município.
7. Incentivar e apoiar as experiências bem-sucedidas.
8. Estimular a articulação com outros serviços e com a sociedade civil.
9. Aumentar oferta de sorologias.
10. Definir estratégias de divulgação dos CTA's.
11. Reduzir as taxas de abandono na busca de resultados (principalmente reduzindo o tempo de entrega dos resultados).
12. Ampliar a abrangência do SI-CTA (sistema de informação).
13. Envolver gestores estaduais e municipais e sociedade civil na resolução de problemas.

Contemplando a testagem e o aconselhamento voluntários, o Ministério da Saúde lançou, em 2003, a Campanha “*Fique Sabendo*” que teve como objetivo conscientizar a população sobre a importância da realização do teste anti-HIV



(BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS, 2003). De acordo com a campanha, o teste não deveria ser feito indiscriminadamente, mas após uma situação de risco, como relações sexuais desprotegidas ou compartilhamento de agulhas e seringas contaminadas.

Em 2002, o então Programa Nacional de DST/Aids incorpora o teste rápido para o HIV como uma das estratégias para expandir o diagnóstico e conter a epidemia no país. A utilização do teste rápido é baseada em dois problemas diferentes em relação à epidemia no Brasil. O primeiro diz respeito à necessidade de infraestrutura e recursos humanos para a realização do teste anti-HIV convencional. O segundo problema está relacionado à oportunidade do diagnóstico. Em algumas localidades, a demora no retorno dos resultados convencionais dificulta ou atrasa o vínculo dos indivíduos com os serviços especializados.

Atualmente, o uso de testes rápidos para o diagnóstico de HIV é regulamentado através da Portaria Nº 29, de 17 de dezembro de 2013. Tal portaria tem como objetivo aprovar o Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças (“Portaria Nº 29, de 17 de dezembro de 2013. Aprova o Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças e da outras providências.”, [s.d.]). Segundo esse manual, as situações e locais que o DDAHV recomenda e utilização de testes rápidos são os seguintes (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS, 2016):

- a) Serviços de saúde sem infraestrutura laboratorial ou localizada em regiões de difícil acesso;
- b) Instituições da Atenção Primária à Saúde (ex: UBS) e Instituições pertencentes a Programas do Ministério da Saúde, tais como Rede Cegonha, Programa de Saúde da Família, Consultório de Rua, Quero Fazer, dentre outros programas;
- c) Centro de Testagem e Aconselhamento - CTA e Unidade de Testagem Móvel;
- d) Centro de Atenção Psicossocial (CAPS);
- e) Segmentos populacionais flutuantes;
- f) Serviços de atendimento de emergência, pronto-socorro, hospitais e maternidades;
- g) Populações vulneráveis;

- h) Parcerias de pessoas vivendo com HIV/aids;
- i) Acidentes biológicos ocupacionais;
- j) Gestantes que não tenham sido testadas durante o pré-natal ou cuja idade gestacional não assegure o recebimento do resultado do teste antes do parto;
- k) Parturientes e puérperas que não tenham sido testadas no pré-natal ou quando não é conhecido o resultado do teste no momento do parto;
- l) Abortamento espontâneo, independentemente da idade gestacional;
- m) Laboratórios que realizem pequenas rotinas (rotinas com até 5 amostras diárias para diagnóstico da infecção pelo HIV);
- n) Pessoas em situação de violência sexual, para fins de profilaxia da infecção pelo HIV;
- o) Pacientes com diagnóstico de tuberculose;
- p) Outras situações especiais definidas pelo DDAHV para ações de vigilância, prevenção e controle das infecções sexualmente transmissíveis (IST) e aids.

Em Alvorada, o teste rápido foi implantado na rede básica de saúde em 2013.

O Brasil apresenta uma epidemia estável e concentrada em subgrupos populacionais vulneráveis, com prevalências que chegam a 5,9% em usuários de drogas, 10,5% em homens que fazem sexo com homens e 4,9% em mulheres profissionais do sexo. Seguindo as orientações da OMS, os profissionais de saúde não deveriam recomendar o teste anti-HIV para todos os seus pacientes, já que a maioria da população tem baixo risco à exposição. Entretanto, em janeiro de 2016, o Conselho Federal de Medicina emitiu documento recomendando aos médicos que solicitem a realização de exames sorológicos para HIV, sífilis e hepatites B e C a todos os seus pacientes (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2016). O teste não deve ser mandatório ou compulsório. As consequências de um resultado positivo, como estigmatização, discriminação e violência, devem ser consideradas quando um teste é oferecido. No entanto, deve-se considerar que todo momento que a população acesso o serviço de saúde é uma oportunidade para a testagem.

Quando os antirretrovirais estão disponíveis, como no Brasil, o máximo benefício em termos de diminuição de morbidade e mortalidade é obtido quando se tem um diagnóstico precoce, antes do estágio final de imunodeficiência. Além disso,

o diagnóstico precoce também favorece uma oportunidade para diminuir a transmissão.

Apesar de diversos esforços para facilitar o acesso ao teste anti-HIV no Brasil e no mundo, os resultados ainda são limitados. Uma parcela importante dos indivíduos HIV positivo evolui para imunodeficiência significativa ou evolui para aids antes de terem seus diagnósticos feitos. Os indivíduos com diagnóstico tardio de HIV têm pior prognóstico e podem apresentar pior resposta virológica e/ou imunológica com o início da TARV. O Ministério da Saúde estima que havia cerca de 781 mil pessoas vivendo com HIV no Brasil no fim de 2014 e que destas, 132 mil desconheciam seu status sorológico (BRASIL, 2015). Estudos europeus estimam que 10 a 45% dos diagnósticos de HIV são tardios na Europa, embora a definição de “tardio” varie entre os estudos (SABIN et al., 2010). Uma revisão sistemática com metarregressão da tendência temporal do CD4+ inicial de adultos não mostrou mudança em 20 anos em países desenvolvidos (LESKO et al., 2013). Este resultado sugere que, mesmo com avanços nas ferramentas diagnósticas e maior disponibilidade das mesmas, as pessoas não estão se vinculando aos serviços mais precocemente no curso da infecção pelo HIV.

### **3.4 A Evolução da infecção pelo HIV e manifestações clínicas**

Quando os primeiros casos da síndrome da imunodeficiência adquirida, ou aids, começaram a se tornar mais frequentes, no início dos anos 1980, o seu diagnóstico era feito de forma presuntiva, com base no quadro clínico e em critérios epidemiológicos (naquela época, basicamente homens que faziam sexo com homens ou usuários de drogas injetáveis). O agente causador da aids foi identificado pela primeira vez em 1983. Tratava-se de um retrovírus com atividade de transcriptase reversa que poderia estar relacionado à nova síndrome. Inicialmente batizado com outros nomes, o novo vírus só passou a ser conhecido oficialmente como vírus da imunodeficiência humana (HIV) em 1986 (GALLO; MONTAGNIER, 2003). Nesse mesmo ano, um retrovírus diferente foi isolado em dois pacientes da África Ocidental e recebeu o nome de HIV-2.

Atualmente, o HIV é dividido em dois tipos, com diferenças biológicas vitais

entre ambos: HIV tipo 1 e HIV tipo 2. Uma dessas diferenças é o tempo de evolução desde o momento da infecção até o desenvolvimento da aids. Nas pessoas infectadas pelo HIV-1 esse tempo é, em média, 10 anos, embora recentemente tenham sido descritos tempos muito menores (KOURI et al., 2015). Já nos indivíduos infectados pelo HIV-2 esse tempo pode ser maior do que 20 anos. Além disso, o HIV-2 é menos citopático, menos transmissível e replica menos do que o tipo 1 (SABINO; BARRETO; SANABANI, 2005). O HIV-2 está restrito a algumas regiões da África Ocidental, com casos esporádicos detectados em países desenvolvidos. O vírus HIV-1 é o grande responsável pela pandemia de aids e é encontrado em todo o mundo, inclusive no Brasil.

A distribuição dos subtipos do HIV-1 é heterogênea ao redor do mundo. Na África, onde a epidemia se originou, é possível encontrar todos os subtipos, com frequências diferentes em cada região. O subtipo B é predominante na Europa ocidental, América do Norte, alguns países da América do Sul, como o Brasil, e Austrália (IZOPET, 2010). O subtipo C é o mais comum e o mais transmitido, responsável por mais de 50% das infecções em todo o mundo (FAUCI; LANE, 2010). No Brasil, o subtipo B predomina em quase todas as regiões do país (SABINO; BARRETO; SANABANI, 2005), chegando a representar 85% das variantes do país (DIAZ, 2012). O subtipo C está presente principalmente na região Sul do Brasil e vem se expandindo de maneira importante.

A história natural do HIV, sem interferência de tratamento, pode ser dividida em três fases: infecção aguda, período de latência e aids (IZOPET, 2010). Logo depois da infecção pelo HIV há um aumento expressivo na viremia (concentração de vírus no sangue) que, em alguns pacientes, pode inclusive causar sintomas *mononucleose-like* (infecção aguda sintomática pelo HIV). Após o aumento inicial de vírus no organismo, o sistema imune do hospedeiro controla essa replicação viral e, como consequência, há um período de infecção assintomática pelo HIV, conhecida como latência clínica. Na ausência de intervenção, ou seja, uso de antirretrovirais, esse período dura de 8 a 10 anos, mas pode ser muito maior ou menor, dependendo de características do vírus (como subtipo) e do hospedeiro (como a ausência de determinados receptores para o HIV). Os receptores que funcionam como porta de entrada para o HIV na célula não estão presentes de maneira homogênea na

população. A deleção de um receptor em especial, chamado de CCR5, causa a resistência à infecção para o HIV nos indivíduos que são homocigotos para a deleção de 32 nucleotídeos no seu alelo. Os indivíduos que são heterocigotos para a deleção destes 32 nucleotídeos não são resistentes ao HIV e podem se infectar, mas apresentam uma evolução muito mais lenta da doença (LOPALCO, 2010). Assim, alguns indivíduos podem evoluir para aids em um período tão curto quanto dois anos enquanto outros evoluem muito lentamente (mais de 20 anos), como os chamados controladores de elite (IZOPET, 2010). A fase da aids tem duração média de 3 anos desde o início dos sintomas até o óbito (CARTER; SAUNDERS, 2007). A replicação viral é contínua mesmo no período de infecção assintomática e apesar das respostas do sistema imune contra o vírus.

A disfunção imune causada pelo HIV se caracteriza pela depleção progressiva dos linfócitos T CD4+, causada por sua produção reduzida e destruição aumentada. À medida que a infecção progride e a contagem de CD4 diminui, podem aparecer sintomas constitucionais, como febre baixa, perda ponderal, sudorese noturna e fadiga. Além disso, pode ocorrer diarreia crônica, alterações neurológicas, infecções bacterianas como pneumonia, sinusite e bronquite e lesões orais, como leucoplasia pilosa oral, por exemplo. Nessa fase, espera-se um CD4 entre 200 e 350 células/mm<sup>3</sup>.

A fase de aids se caracteriza por um CD4 geralmente abaixo de 200 e pelo aparecimento das infecções oportunistas, como pneumocistose, neurotoxoplasmose, tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus.

### **3.5 A Terapia Antirretroviral para o HIV**

A terapia antirretroviral altamente efetiva reduziu de maneira importante a morbidade e a mortalidade das pessoas vivendo com HIV e aids desde sua introdução em 1996 (KITAHATA et al., 2009; STERNE et al., 2009). Os primeiros impactos dos benefícios da TARV foram vistos nos países desenvolvidos, onde a aids se tornou uma doença crônica e tratável já no fim da década de 1990. Nos países subdesenvolvidos, apesar dos enormes avanços, milhões de pessoas ainda não têm

acesso ao tratamento. Dos 36,7 milhões de pessoas vivendo com HIV/aids no mundo em 2016, 17 milhões estavam de fato recebendo TARV (UNAIDS, 2016), mostrando um importante avanço, principalmente se comparados às 300.000 pessoas que recebiam TARV em 2003.

O objetivo principal da TARV é diminuir a mortalidade e a morbidade consequentes à infecção pelo HIV através da supressão da replicação viral e da recuperação ou preservação do sistema imune. A supressão viral pode ser alcançada com a TARV regular e é monitorada através de exames de quantificação da carga viral do HIV (CV) no sangue periférico. Entretanto a resposta imunológica, medida através do aumento dos linfócitos T CD4+ (CD4) ao longo do tempo em pacientes em supressão virológica ainda não está claramente estabelecida (MOORE et al., 2009).

A contagem do CD4 é um importante fator prognóstico de mortalidade e progressão de doença nos indivíduos infectados pelo HIV (KITAHATA et al., 2009; STERNE et al., 2009). O valor mais baixo alcançado pelo CD4 é chamado de *nadir* de CD4 e este valor parece ter influência na mortalidade a longo prazo. Determinar o valor do CD4 das PVHA já no momento do diagnóstico é importante para monitorar o efeito da TARV. Além disso, algumas condições clínicas não relacionadas à aids devem ser consideradas na avaliação de risco de progressão da infecção e indicação de tratamentos ou profilaxias específicas, como eventos cardiovasculares e neoplasias não associadas à aids.

Do ponto de vista clínico, já está estabelecido o benefício individual do início precoce da TARV mesmo em pacientes com CD4 acima de 500 células/mm<sup>3</sup> (THE INSIGHT START STUDY GROUP, 2015; THE TEMPRANO ANRS 12136 STUDY GROUP, 2015). Além disso, a TARV precoce está associada à prevenção da transmissão do HIV (COHEN et al., 2011; RODGER et al., 2016), o que resulta em benefício no nível populacional. Entretanto, muitas vezes esses benefícios não são alcançados porque as PVHA acessam os serviços de saúde tardiamente. Estudos mostram que pacientes ainda se apresentam aos serviços de saúde com contagens de CD4 baixas (ALTHOFF et al., 2010; BRAY et al., 2012). Mesmo com aumento da oferta diagnóstica e de serviço, a contagem de CD4 na entrada nos serviços de saúde não aumentou de maneira significativa nos últimos 20 anos (LESKO et al., 2013),

sugerindo que ainda há falhas na identificação oportuna das pessoas infectadas pelo HIV.

Os pacientes que sobrevivem ao período inicial mais grave e a uma possível síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI) podem evoluir com uma vida praticamente normal após início da TARV. Entretanto, o dano progressivo ao sistema imune prévio ao início da TARV pode ter efeitos importantes na mortalidade a longo prazo (MOORE et al., 2009). O risco de mortalidade aumentada nos primeiros meses entre os pacientes com CD4 baixo é amplamente reconhecido, entretanto o papel do *nadir* de CD4 como preditor de mortalidade em longo prazo é menos claro. A mortalidade nas PVHA diminuiu substancialmente com a introdução da TARV (SAMJI et al., 2013), mas ainda não está claro se atingiu o nível da população em geral, mesmo com alguns estudos mostrando que em pacientes tratados com sucesso as taxas de mortalidade são comparáveis a outras condições crônicas, como diabetes (ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION et al., 2009). Com os benefícios da TARV regular e oportuna amplamente demonstrados, há necessidade de contemplar os indivíduos que ainda se vinculam aos serviços com a infecção muito avançada e CD4 muito baixos. Estes indivíduos não dispõem do melhor benefício que a TARV pode oferecer.

No início da década de 1990, o Banco Mundial desencorajou os países em desenvolvimento a implantarem programas de tratamento para o HIV e a aids, que na época chegavam a custar mais de 10.000 dólares por ano por paciente. O Brasil não seguiu os conselhos do Banco Mundial e promoveu acesso universal à TARV para todas as pessoas vivendo com HIV/aids no país desde 1996 (BRASIL, 1996). As estratégias utilizadas pelo então Programa Nacional de DST e Aids (PN-DST/AIDS) para tornar o programa possível foram consideradas controversas e criativas. As principais medidas incluíram produção de medicamentos genéricos para aids, ameaças de produção de genéricos de medicamentos ainda patenteados para forçar a diminuição de preços e cooperação com os movimentos da sociedade civil e das Organizações Não Governamentais (ONG's) (NUNN et al., 2009).

Em novembro de 2006, o PN-DST/AIDS reuniu-se com um Comitê Assessor para Terapia Antirretroviral de Adultos e Adolescentes, composto por gestores, representantes da academia, serviços especializados, governo e sociedade civil, com

o objetivo de discutir modificações no processo de atualização das recomendações para a TARV. Em 2008 foi publicado, pelo Ministério da Saúde e pelo PN-DST/AIDS, o documento *Recomendações para a Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV* (BRASIL, 2008b). No documento constavam desde orientações para o manejo de síndrome retroviral aguda e abordagem inicial do adulto infectado pelo HIV até critérios para início do tratamento e quais medicamentos usar. Naquele momento, era indicado iniciar tratamento para adultos infectados pelo HIV sintomáticos e assintomáticos com linfócitos T-CD4+ abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>. Além disso, recomendava-se iniciar a TARV em indivíduos assintomáticos com CD4 entre 200 e 350 células/mm<sup>3</sup>. O documento não recomendava tratar pessoas infectadas pelo HIV assintomáticas sem contagem de CD4 disponível ou com CD4 maior do que 350 células/mm<sup>3</sup> (BRASIL, 2008b).

Em fevereiro de 2010, foi publicado um suplemento do documento de 2008, atualizando os critérios para iniciar TARV no Brasil (BRASIL, 2010a). De acordo com dados da literatura e baseado principalmente nos estudos NA-ACCORD, (KITAHATA et al., 2009), que analisou dados de 22 coorte norte-americanas, e o “*When to Start Consortium*” (STERNE et al., 2009), que agregou 18 coortes, o Comitê Assessor para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV expandiu as recomendações para o início da TARV no Brasil. De acordo com as recomendações de 2010, todos os pacientes sintomáticos, todos os pacientes assintomáticos com CD4+ abaixo de 350 células/mm<sup>3</sup> e todas as gestantes, independente do valor do CD4+, deveriam receber ARV. Em indivíduos assintomáticos com CD4 entre 350 e 500 células/mm<sup>3</sup>, o tratamento ARV deveria ser considerado em determinados subgrupos: coinfeção pelo vírus da hepatite B; coinfeção pelo vírus da hepatite C; idade igual ou superior a 55 anos; doença cardiovascular estabelecida ou com risco aumentado; nefropatia do HIV; neoplasias, incluindo as não definidoras de aids; e carga viral elevada, superior a 100.000 cópias/mL. O Suplemento II de fevereiro de 2010 ainda não indicava TARV para pacientes assintomáticos sem contagem de CD4 disponível ou com CD4 acima de 500.

Ainda em 2010, no mês de outubro, foi publicado o *Suplemento III – Tratamento e Prevenção* (BRASIL, 2010b). O documento trazia a seção “Estratégias



de redução de risco de transmissão sexual do HIV no planejamento da reprodução para pessoas que vivem com HIV/aids”, que considerava os direitos reprodutivos das PVHA. O suplemento não apresentou mudanças nas indicações de TARV, mas já considerava o potencial efeito protetor da TARV adequada com CV sanguínea não detectável na redução do risco de transmissão sexual do HIV entre casais heterossexuais sorodiscordantes.

Em 2013, o Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais (DDAHV) lança o *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos* (PCDT) (BRASIL, 2013b). O PCDT recomendava iniciar TARV para todas PVHA sintomáticas, todas as gestantes, e todos aqueles com CD4 menor do que 500 células/mm<sup>3</sup>. Para as PVHA com CD4 acima de 500 era recomendando iniciar TARV nas seguintes situações: coinfeção com hepatite B com indicação de tratamento da hepatite B; neoplasias não definidoras de aids com indicação de quimioterapia; doença cardiovascular estabelecida ou risco cardiovascular elevado; coinfeção com hepatite C; carga viral do HIV acima de 100.000 cópias/mL. Além disso, seguindo os dados disponíveis na literatura naquele momento, o PCDT já estimulava o início imediato da TARV em todas as PVHA, independentemente da contagem de CD4, na perspectiva de redução da transmissão do HIV.

### **3.6 Estratégias de controle**

Buscando o fim da epidemia de aids até 2030, em setembro de 2014 o Programa das Nações Unidas para HIV/aids (UNAIDS) lançou novas metas de tratamento do HIV, consideradas ambiciosas, mas possíveis. As metas, divulgadas no relatório da UNAIDS como 90-90-90, preveem que até o ano 2020, 90% das pessoas vivendo com HIV saberão seu *status* sorológico; 90% das pessoas com diagnóstico de HIV estarão recebendo TARV; e que 90% das pessoas recebendo TARV estarão em supressão viral (UNAIDS, 2014b). Quando todas essas metas forem alcançadas, pelo menos 73% das PVHA estarão em supressão viral - o que significa um aumento de 2 a 3 vezes nas estimativas atuais de supressão viral em PVHA. Modelos matemáticos sugerem que se estas metas forem atingidas até 2020, pode-se esperar o fim da epidemia global de aids até 2030. O relatório da UNAIDS considera o

tratamento antirretroviral como uma ferramenta chave na resposta à epidemia da aids, prevenindo doença e morte, evitando novas infecções e economizando dinheiro. Entretanto, segundo a UNAIDS, o tratamento isoladamente não é suficiente para acabar com a epidemia. Enquanto se busca expandir a TARV para maximizar seus efeitos, também é necessário expandir outras estratégias de prevenção do HIV.

Quando se pensa em estratégias de controle da epidemia de HIV, além de medidas para fortalecer os serviços de saúde, é necessário considerar fatores socioeconômicos e culturais muito mais amplos, como pobreza, direitos humanos, questões de gênero e religião. Assim, além das ações em saúde focadas como, por exemplo, a meta da UNAIDS 90-90-90, outras questões devem ser consideradas para a prevenção do HIV se tornar possível: acesso à educação de qualidade, oportunidades econômicas para as mulheres e garantia de direitos humanos para as populações marginalizadas (MERSON et al., 2008).

A prevenção do HIV é complexa e envolve uma combinação de fatores biomédicos, comportamentais e estruturais. Intervenções biomédicas são aquelas que bloqueiam a infecção ou diminuem a infecciosidade do HIV. Estratégias comportamentais buscam mudança de comportamento tanto dos indivíduos quanto das sociedades usando abordagens educacionais, motivacionais e construtoras de habilidades focadas em indivíduos, casais, famílias, grupos específicos, instituições ou comunidades inteiras. Estratégias estruturais buscam mudar o contexto que contribui para vulnerabilidade e risco e têm efeito em longo prazo.

Apesar dos esforços na busca de uma vacina para o HIV, os resultados se mantêm frustrantes. Assim, as intervenções biomédicas baseiam-se principalmente em métodos de barreira, controle e tratamento de outras doenças sexualmente transmissíveis, circuncisão masculina e no uso de antirretrovirais para diminuir a transmissão de HIV.

Logo após os primeiros estudos sugerirem que a transmissão do HIV acontecia principalmente através de relação sexual, a prevenção da transmissão sexual do vírus se tornou uma prioridade. Logo nos primeiros anos da epidemia apareceu o conceito de sexo seguro: as autoridades em saúde pública, principalmente nos Estados Unidos, sugeriam uma mudança de comportamento sexual que incluía o uso do preservativo masculino. Estudos observacionais em casais sorodiscordantes logo mostraram a

efetividade do preservativo masculino na prevenção da infecção pelo HIV, que pode chegar a 95% se usado de maneira consistente. Entretanto, a efetividade do preservativo no nível populacional não é bem estabelecida, principalmente pela não adesão ao dispositivo (PADIAN et al., 2008). Outro problema relacionado aos preservativos masculinos é que seu uso depende da vontade dos homens. Em contextos de iniquidades de gênero, a negociação pelo uso do preservativo pelas mulheres nem sempre é possível. A partir disso, foi desenvolvido o preservativo feminino, que como o masculino, promove uma barreira física que evita a exposição a secreções contendo HIV.

Sabe-se que a ocorrência de outras DST's pode influenciar na transmissão sexual do HIV. A presença de DST em indivíduo soronegativo para o HIV aumenta a sua suscetibilidade à infecção pelo HIV quando ocorre a exposição sexual ao vírus. Esse efeito é maior nas doenças que cursam com úlceras genitais, como sífilis, cancroide e herpes genital, do que em casos de gonorreia, clamídia ou tricomoníase em mulheres (RØTTINGEN; CAMERON; GARNETT, 2001). Além disso, os programas de controle e tratamento das DST's podem ter um efeito que vai além do biológico na transmissão do HIV, uma vez que estes têm a oportunidade de alcançar pessoas de comportamento de alto risco, para aconselhamento e outras intervenções relacionadas a prevenção do HIV (PADIAN et al., 2008).

Outra intervenção biomédica amplamente discutida é a circuncisão masculina. Tanto estudos observacionais quanto ensaios clínicos mostraram que a circuncisão pode proteger os homens heterossexuais da infecção pelo HIV em até quase 60%. A OMS e a UNAIDS recomendam, com base nestes estudos, que o procedimento seja oferecido para homens HIV-negativos em locais de epidemia generalizada (UNAIDS; WHO, 2011). O efeito esperado da circuncisão na prevenção do HIV será obtido a longo prazo nesses países de epidemia generalizada. Entretanto, assim como o uso do preservativo, a circuncisão como método de prevenção apresenta obstáculos, desde a sua aceitação até uma potencial mudança para um comportamento sexual de risco pela falsa percepção de proteção.

O uso de antirretrovirais para a prevenção da transmissão do HIV não é novidade. Desde o início dos anos 1990, esta estratégia já é usada na prevenção da transmissão vertical do HIV. Mais recentemente, essa estratégia foi ampliada para a

prevenção da transmissão sexual do HIV em parceiros sexuais sorodiscordantes e atualmente esta intervenção já se mostra como a mais potente para reduzir a transmissão sexual do HIV (COHEN et al., 2011; RODGER et al., 2016). A presença de carga viral alta do HIV em sangue periférico está altamente associada à infecciosidade aumentada. Atualmente, o tratamento efetivo das PVHA, com diminuição importante da carga viral periférica, está sendo considerada uma das mais promissoras estratégias de reduzir a infecciosidade do HIV e é a base do programa 90-90-90 da UNAIDS.

Além do uso da TARV para o tratamento das PVHA com enfoque na prevenção, os antirretrovirais podem ser utilizados para fins de prevenção de novas infecções pelo HIV em outras duas situações: na profilaxia pré-exposição (PrEP) e na profilaxia pós-exposição (PEP). A PrEP consiste no uso contínuo de antirretrovirais para indivíduos não infectados pelo HIV e considerados de alto risco para a aquisição do vírus, como homens que fazem sexo com homens, por exemplo. Esta estratégia já se mostrou eficaz, com efeito de proteção variando de 62% a 75%, em jovens heterossexuais e casais sorodiscordantes respectivamente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015). A profilaxia antirretroviral pós-exposição de risco para a infecção pelo HIV já está bem estabelecida na literatura e trata-se de fornecer medicação antirretroviral a indivíduos sem o vírus após uma exposição de risco para a aquisição do mesmo. O objetivo é diminuir a chance de aquisição do vírus. Essa exposição pode ser ocupacional ou sexual. Em 2015, o então DDAHV publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Profilaxia Antirretroviral Pós-Exposição de Risco à Infecção pelo HIV no Brasil (BRASIL, 2015). A nova proposta de protocolo uniformiza o esquema inicial de profilaxia, com o objetivo de facilitar prescrição de profissionais não especialistas em antirretrovirais e ampliar o seu uso no Brasil.

Um grande problema associado às intervenções biomédicas na prevenção do HIV é que a sua efetividade está intimamente ligada à adesão. Tanto o uso de preservativo quanto de antirretrovirais, para o tratamento ou para profilaxia, dependem da adesão contínua e a longo prazo dessas medidas. Além disso, nenhuma medida isolada parece ser suficiente. Assim, medidas parcialmente efetivas devem ser combinadas em espécies de “pacotes” e baseadas em escolha individual. Por

exemplo, métodos biomédicos devem ser combinados com intervenções comportamentais, para evitar comportamento de risco “compensador” e para aumentar a adesão.

As estratégias comportamentais são um dos pilares da prevenção do HIV. Depois de mais de 30 anos do aparecimento do HIV, já está claro que mudar comportamento não é uma tarefa fácil. O comportamento sexual e o compartilhamento de agulhas e seringas, grandes responsáveis pela maioria das infecções por HIV, têm múltiplas motivações, como desejo, reprodução, pressão dos parceiros, prazer, dependência física ou psicológica, autoestima, amor, acesso a seringas, agulhas e preservativos, obrigação, coerção e força, hábito, questões de gênero e cultura. São consideradas estratégias comportamentais aquelas que buscam retardar o início das relações sexuais, diminuir o número de parceiros sexuais, aumentar o número de relações sexuais protegidas, promover aconselhamento e testagem para o HIV, aumentar adesão a estratégias biomédicas de prevenção do HIV, diminuir o compartilhamento de seringas e agulhas e diminuir o abuso de substâncias. A prevenção do HIV é mais controversa do que o tratamento (COATES; RICHTER; CACERES, 2008). A maioria dos governos não contesta o acesso a TARV para as suas populações. Mas não é raro algum governo contestar determinada abordagem para reduzir comportamento de risco temendo o efeito contrário, como considerar, por exemplo, que a distribuição de preservativo ou a realização de circuncisão possa aumentar a promiscuidade. Entretanto este medo de desinibição nunca deve ser uma desculpa para não se implementar estratégias efetivas de prevenção do HIV, como a circuncisão (COATES; RICHTER; CACERES, 2008).

Quando pensamos nas abordagens estruturais de prevenção ao HIV, devemos considerar dois conceitos fundamentais: risco e vulnerabilidade. O risco é a probabilidade de alguém adquirir o HIV. Vulnerabilidade é um conceito mais amplo, como o contexto social que afeta a habilidade individual de controlar os seus desfechos em saúde. Assim, a prevenção do HIV deve considerar fatores sociais, econômicos, políticos e ambientais que afetam diretamente o risco e a vulnerabilidade ao vírus. As vias de causalidade já associaram os ditos fatores estruturais - sociais, econômicos, políticos e ambientais - com o risco de HIV.

Entretanto, incorporar essas abordagens estruturais na prevenção do HIV pode ser um verdadeiro desafio, uma vez que as mesmas estão ligadas a fatores sociais, políticos e econômicos muito difíceis de modificar, como as questões de gênero, as iniquidades de renda e a marginalização social (GUPTA et al., 2008). Desta forma, estas questões estruturais são geralmente vistas como atividades de longo prazo pertencentes ao desenvolvimento social e econômico em geral, e não como abordagens próprias da prevenção do HIV.

Os fatores estruturais podem funcionar como barreiras para as medidas preventivas individuais e comportamentais, com consequente impacto negativo nas metas 90-90-90 da UNAIDS. O medo do estigma e da discriminação pode dificultar a busca por aconselhamento e testagem e questões de gênero podem impedir a negociação pelo uso de preservativo para algumas mulheres. Um exemplo de intervenção estrutural na prevenção de HIV é a criação de programas de trocas de agulhas e seringas para usuários de drogas injetáveis, como parte de programas de redução de danos. Eles são considerados estruturais porque geralmente envolvem uma mudança de política em relação a drogas ilegais. Em oposição a esses programas de redução de danos, políticas de controle de drogas que estigmatizam e marginalizam usuários de drogas acabam funcionando como barreira para os serviços médicos e sociais e perpetuando o compartilhamento de agulhas e seringas e os comportamentos sexuais de risco.

O HIV é transmitido de maneira muito heterogênea. Mesmo dentro de um mesmo país ou região, o risco de contrair ou transmitir o HIV varia muito, principalmente se comparamos subpopulações específicas com a população geral. Mesmo depois de 30 anos de experiência com HIV, os programas de prevenção são deficientes. É importante identificar as áreas que os gestores dos programas de prevenção deveriam focar seus esforços, como definição do público alvo, alcance das intervenções e otimização dos recursos. A efetividade dos programas de prevenção depende de quanto às intervenções propostas atingem as pessoas em maior risco. A classificação das epidemias, proposta pela UNAIDS e inicialmente usada para fins de vigilância, pode auxiliar no planejamento das ações de prevenção. Para tanto é necessário conhecer a epidemiologia local do HIV e as subpopulações em maior risco (BERTOZZI et al., 2008).

Somados à eventual falta de dados locais, os programas de prevenção enfrentam outros obstáculos: as barreiras sociais, legais, culturais e políticas que entravam suas implementações. Com frequências, essas barreiras são reconhecidas pelos programas nacionais como forças tradicionais, conservadores ou religiosas que limitam seu âmbito de ação. No Brasil, em junho de 2013, o Ministério da Saúde vetou parte de campanha de prevenção voltada para as profissionais do sexo promovida pelo Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Tal fato gerou a exoneração do então coordenador do departamento e a consequente saída dos diretores adjunto e assistente. No Brasil, as profissionais do sexo são consideradas um grupo vulnerável, com prevalência de HIV de quase 5% (BRASIL, 2014).

Alguns anos antes de a UNAIDS lançar o plano 90-90-90, em 2011, Gardner apresenta pela primeira vez os dados relacionados à cascata do cuidado do HIV. No artigo, o autor mostra estimativas baseadas em dados locais da literatura, segundo os quais aproximadamente 79% das pessoas infectadas pelo HIV nos Estados Unidos tinham conhecimento de seu diagnóstico, mas apenas 50% destas estavam vinculadas a um serviço de saúde específico para HIV (GARDNER et al., 2011). O autor afirma também que 60% dos indivíduos infectados não estavam em acompanhamento para o HIV, seja por falta de diagnóstico, de vínculo com os serviços ou de retenção nestes serviços. Dos 40% restantes, em acompanhamento médico específico para o HIV, aproximadamente 80% tinham indicação de TARV, porém apenas 75% recebiam de fato o tratamento. Finalmente, em torno de 80% das pessoas tratadas apresentavam carga viral do HIV indetectável. Esses indivíduos com carga viral indetectável representavam, naquele momento, 19% da população infectada pelo HIV nos Estados Unidos. A partir do artigo de Gardner e, após, com as metas da UNAIDS, a cascata do cuidado do HIV se tornou importante no monitoramento da epidemia e na identificação das etapas mais frágeis do processo de cuidado das PVHA. Os benefícios da TARV precoce continuam sendo limitados por diagnósticos tardios, baixas taxas de retenção dos pacientes pré-tratamento, altas taxas de abandono de acompanhamento e adesão subótima à TARV (HALLETT; EATON, 2013). Esses aspectos relacionados diretamente ao cuidado das PVHA somados às barreiras estruturais mais amplas de prevenção ao HIV questionam a viabilidade da estratégia 90-90-90.

### 3.7 Os estudos de Coorte

A palavra coorte, em inglês *cohort*, deriva do termo latim *cohors*, que significa a décima parte da legião, dando a ideia de uma parcela do todo. Uma coorte significa uma parcela da população nascida durante um determinado período e identificada pelo período de nascimento de modo que suas características podem ser avaliadas ao longo do tempo. Entretanto o uso do termo coorte se ampliou para descrever qualquer grupo designado de pessoas que são seguidas ou rastreadas ao longo de um período de tempo, gerando os estudos de coorte.

Em 1855, John Snow publicou os resultados do seu experimento natural por ocasião de um surto de cólera que ocorreu em Londres entre os anos 1848 e 1849. O documento, da forma como foi apresentado, mostrava a população de Londres separada por coortes baseadas na distribuição de água. Snow apresentou as diferentes companhias de suprimento de água (a exposição), o número de óbitos por cólera (o desfecho), e a taxa de óbito de cada coorte (incidência) baseada na exposição, discutindo inclusive a relação causal entre a exposição e o desfecho (SNOW, 1855).

Assim, o objetivo básico de um estudo de coorte é mensurar e comparar a incidência de determinada doença em uma ou mais coortes estudadas (ROTHMAN; GREENLAND, 2011). Para isso, o pesquisador define dois ou mais grupos de pessoas que estão livres da doença e que são diferentes entre si em relação à exposição a uma potencial causa desse desfecho de interesse. Nesse sentido, os estudos de coorte podem ser conduzidos com diversas finalidades, como avaliação de etiologias de doenças ou de sua história natural, e avaliação de impacto de fatores prognósticos, intervenções diagnósticas e terapêuticas (MEDRONHO et al., 2002). As coortes de pacientes infectados pelo HIV são exemplos de coortes para avaliar a evolução natural da doença.

Os estudos de coorte podem ser classificados em concorrentes e não-concorrentes, baseados na relação temporal entre o início do estudo e a ocorrência do desfecho. Os estudos concorrentes também são conhecidos como longitudinais, de incidência, de seguimento ou prospectivos. Nas coortes prospectivas, a exposição pode ou não ter ocorrido antes do início do estudo, mas o desfecho ainda não ocorreu



(MEDRONHO et al., 2002). Por outro lado, nas coortes não-concorrentes, ou históricas, tanto a exposição como o desfecho já ocorreram antes do início do estudo. Os estudos de coorte históricos são conduzidos a partir da reconstrução da informação dos indivíduos da coorte em um momento no passado, usando registros existentes sobre a saúde ou outros aspectos relevantes da população em estudo (PORTA, 2014).

Os estudos de coorte utilizam várias fontes de informação, buscando sempre a melhor qualidade do dado. Exemplos de fontes de informação são dados de registros médicos, questionários de autopreenchimento, entrevistas presenciais ou por telefone, testes médicos e exames laboratoriais, medidas ambientais. Dados de registros médicos podem ser melhores do que entrevistas ou questionários de autopreenchimento: além de conterem informações mais detalhadas sobre procedimentos médicos, as informações geralmente são registradas no momento do evento, reduzindo a possibilidade de viés de memória (MEDRONHO et al., 2002).

Os termos prospectivo e retrospectivo já foram utilizados para designar estudos de coorte e caso-controle respectivamente. Entretanto, a distinção entre os termos prospectivo e retrospectivo fornece mais informação sobre o delineamento de um estudo quando se considera a ordem no tempo do registro de informações sobre exposição e a ocorrência de doença (ROTHMAN; GREENLAND; LASH, 2011). Nesse sentido, se a informação sobre exposições e outros fatores de risco é retirada de prontuários médicos – que foram sendo preenchidos à medida que as exposições ocorriam, o estudo pode ser descrito como prospectivo. Num estudo prospectivo, a mensuração da exposição não pode ser influenciada pelo desfecho porque foi medida (e registrada) antes deste ocorrer. Assim, evita-se classificar as coortes não-concorrentes como retrospectivas, preferindo-se o termo coorte histórica.

### **3.8 As coortes de pessoas vivendo com HIV e aids**

Em 1983, quando o HIV ainda não havia sido estabelecido como agente causador da aids (GALLO; MONTAGNIER, 2003), foi iniciada a primeira coorte de pacientes com ameaçadora síndrome de imunodeficiência humana. Conhecida como *Multicenter AIDS Cohort Study* (MACS), essa famosa coorte foi iniciada por 4

investigadores nos Estados Unidos com o objetivo de estudar a história natural da aids em homens que faziam sexo com homens (DETELS et al., 2012). A coorte prospectiva segue ativa até hoje e contou com três fases para inclusão de homens homossexuais e bissexuais infectados pelo HIV: de abril de 1984 a março de 1985, de abril de 1987 a setembro de 1991 e de outubro de 2001 a agosto de 2003. Em 1993, motivados pelo crescente impacto do HIV nas mulheres, foi iniciada o *Women's Interagency HIV Study* (WIHS), que é a maior coorte prospectiva de HIV em atividade entre mulheres nos Estados Unidos. Foram consideradas elegíveis para essa coorte mulheres infectadas pelo HIV e mulheres consideradas em risco para a aquisição do vírus (BACON et al., 2005). Essas duas coortes, MACS e WIHS, contribuíram muito para o entendimento da evolução natural do HIV, principalmente na era conhecida como pré-HAART, do *inglês highly active antiretroviral therapy*, que significa terapia antirretroviral altamente efetiva.

Após o advento da terapia antirretroviral combinada em 1996 e do seu impacto favorável no prognóstico das PVHA, se tornou necessário avaliar a evolução dos indivíduos infectados pelo HIV em tratamento. Para isso, em 2000 foi estabelecida uma colaboração entre vários estudos de coorte já em andamento em países europeus e norte-americanos (MAY et al., 2014). Essa colaboração ficou conhecida como *Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration* (ART – CC). Uma das principais justificativas dessa colaboração foi a diminuição no número de eventos clínicos nos pacientes sendo seguidos pelas coortes após a disseminação da TARV, que poderia resultar na perda do poder estatístico nas análises de cada coorte separadamente. A análise conjunta de diversas coortes permitiu diversas avaliações de mortalidade por aids na era da TARV universal (ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION, 2010; ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION et al., 2009), como a demonstração da melhora da sobrevivência das PVHA que iniciaram TARV mais recentemente em comparação com aqueles que iniciaram antirretrovirais no início da era da TARV (ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION, 2017).

Em 2006, foi estabelecida uma colaboração norte americana: The North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD). O objetivo do consórcio de coortes era a possibilidade de abordar questões de pesquisa

sobre HIV e aids que exigem grandes tamanhos de amostras. A NA-ACCORD inclui mais de 90 mil pacientes, tanto HIV-positivos como HIV-negativos, de mais de 50 locais em todo o Canadá e Estados Unidos. As coortes podem publicar seus achados individualmente ou em estudos colaborativos.

No Brasil, em 2014, foi publicado o resultado de uma coorte que reuniu pacientes de 13 serviços públicos com o objetivo de avaliar a efetividade da TARV e o seu impacto em qualidade de vida, morbidade e mortalidade (GRANGEIRO et al., 2014). A coorte incluiu pacientes de 11 cidades em 4 das 5 regiões do país, incluindo Porto Alegre, e pode ser considerada representativa da diversidade do país.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral**

Qualificar a cascata do cuidado do HIV na cidade de Alvorada, avaliando os tempos necessários para atingir cada etapa da mesma.

### **4.2 Objetivos Artigo 1**

- Descrever o contexto epidemiológico do HIV no município de Alvorada.
- Justificar a realização da coorte de Alvorada.
- Descrever a coorte de Alvorada.
- Realizar uma análise exploratória dos dados de base da coorte através da técnica de análise de correspondência.

### **4.3 Objetivos Artigo 2**

- Estimar a prevalência de HIV na cidade de Alvorada com base em estimativas nacionais para população geral e por sexo.
- Estimar o número de pessoas em cada etapa da cascata ideal do cuidado do HIV na cidade de Alvorada e no Brasil, para população geral e por sexo.
- Estimar os tempos necessários para atingir as etapas da cascata do HIV: do diagnóstico à entrada no serviço especializado; da entrada no serviço ao início da terapia antirretroviral; do início da terapia antirretroviral à supressão viral. Estes tempos foram estimados para população geral, por sexo e por PVHA com histórico de dependência química.

## 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALTHOFF, K. N. et al. Late Presentation for Human Immunodeficiency Virus Care in the United States and Canada. **Clinical Infectious Diseases**, v. 50, n. 11, p. 1512–1520, jun. 2010.

ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION et al. Mortality of HIV-infected patients starting potent antiretroviral therapy: comparison with the general population in nine industrialized countries. **International Journal of Epidemiology**, v. 38, n. 6, p. 1624–1633, dez. 2009.

ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 50, n. 10, p. 1387–1396, 15 maio 2010.

ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. **The lancet. HIV**, v. 4, n. 8, p. e349–e356, ago. 2017.

BACON, M. C. et al. The Women's Interagency HIV Study: an Observational Cohort Brings Clinical Sciences to the Bench. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 12, n. 9, p. 1013–1019, 1 set. 2005.

BATISTA, J. D'ARC L. et al. Association Between Smoking, Crack Cocaine Abuse and the Discontinuation of Combination Antiretroviral Therapy in Recife, Pernambuco, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 56, n. 2, p. 127–132, abr. 2014

BERTOZZI, S. M. et al. Making HIV prevention programmes work. **The Lancet**, v. 372, n. 9641, p. 831–844, set. 2008.

BRASIL. Lei no. 9.313, de 13 de novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores de HIV e doentes de AIDS. . 1996.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; COORDENAÇÃO NACIONAL DE DST E AIDS. **Boletim Epidemiológico Aids 2001**. Brasília: [s.n.].

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. Fique Sabendo. 2003.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV. Suplemento II - Critérios para Início do Tratamento Antirretroviral. 2010a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV. Suplemento III - Tratamento e Prevenção. 2010b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. Boletim Epidemiológico Aids/DST. 2011.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. Boletim Epidemiológico HIV/Aids. 2013a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. 2013b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. Protocolo

Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Antirretroviral Pós-Exposição de Risco à Infecção pelo HIV. 2015.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV. 2016.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. PROGRAMA NACIONAL DE DST E AIDS. Centros de Testagem e Aconselhamento do Brasil: Desafios para a Equidade e o Acesso. 2008a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. PROGRAMA NACIONAL DE DST E AIDS. Recomendações para a Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV. 2008b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. Boletim Epidemiológico HIV/Aids. 2014.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. Boletim Epidemiológico HIV/Aids. 2015.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. Boletim Epidemiológico HIV/Aids. 2016.

BRAY, S. et al. Predictive value of CD4 cell count nadir on long-term mortality in HIV-positive patients in Uganda. **HIV/AIDS (Auckland, N.Z.)**, v. 4, p. 135–140, 2012.

CARTER, J. B.; SAUNDERS, V. A. Human Immunodeficiency Viruses. In: **Virology Principles and Applications**. England: Wiley, 2007.

COATES, T. J.; RICHTER, L.; CACERES, C. Behavioural strategies to reduce HIV transmission: how to make them work better. **The Lancet**, v. 372, n. 9639, p. 669–684, ago. 2008.

COHEN, M. S. et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. **The New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 6, p. 493–505, 11 ago. 2011.

COHN, S. E.; CLARK, R. A. Human Immunodeficiency Virus Infection in Women. In: **Principles and Practice of Infectious Diseases**. 6. ed. Pennsylvania: Elsevier Churchill, 2005. v. 1p. 1616–1633.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Recomendação CFM N° 2/2016. . 21 jan. 2016.

DE OLIVEIRA, L. C. M. et al. Alcohol consumption and associated factors among HIV/AIDS patients. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 20, n. 3, p. 320–321, maio 2016.

DETELS, R. et al. The multicenter AIDS Cohort Study, 1983 to .... **Public Health**, v. 126, n. 3, p. 196–198, mar. 2012.

DIAZ, R. S. **A História de uma Doença: Os Primeiros 30 Anos da Epidemia pelo HIV e a Ciência por Detrás da História**. São Paulo: Permanyer Brasil Publicações, 2012.

FAUCI, A. S.; LANE, H. C. Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders. In: **Harrison's Infectious Diseases**. 17. ed. New York: McGraw Hill, 2010.

GALLO, R. C.; MONTAGNIER, L. The Discovery of HIV as the Cause of AIDS. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 24, p. 2283–2285, 11 dez. 2003.

GARDNER, E. M. et al. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 52, n. 6, p. 793–800, 15 mar. 2011.



GRANGEIRO, A. et al. The HIV-Brazil Cohort Study: Design, Methods and Participant Characteristics. **PLoS ONE**, v. 9, n. 5, p. e95673, 1 maio 2014.

GRANGEIRO, A.; ESCUDER, M. M. L.; CASTILHO, E. A. DE. A epidemia de AIDS no Brasil e as desigualdades regionais e de oferta de serviço. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 26, n. 12, p. 2355–2367, dez. 2010.

GRIESBECK, M.; SCULLY, E.; ALTFELD, M. Sex and gender differences in HIV-1 infection. **Clinical Science**, v. 130, n. 16, p. 1435–1451, 7 jul. 2016.

GUPTA, G. R. et al. Structural approaches to HIV prevention. **The Lancet**, v. 372, n. 9640, p. 764–775, ago. 2008.

HALL, H. I. et al. Timing of Linkage to Care After HIV Diagnosis and Time to Viral Suppression: **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 72, n. 2, p. e57–e60, jun. 2016.

HALLETT, T. B.; EATON, J. W. A side door into care cascade for HIV-infected patients? **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)**, v. 63 Suppl 2, p. S228-232, jul. 2013.

HOLTZMAN, C. W. et al. Mapping patient-identified barriers and facilitators to retention in HIV care and antiretroviral therapy adherence to Andersen's Behavioral Model. **AIDS Care**, v. 27, n. 7, p. 817–828, 3 jul. 2015.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Alvorada. Infográficos: evolução populacional e pirâmide etária**. Disponível em: <<http://www.cidades.ibge.gov.br/painel/populacao.php?lang=&codmun=430060&search=rio-grande-do-sul|alvorada|infogr%E1ficos:-evolu%E7%E3o-populacional-e-pir%E2mide-et%E1ria>>. Acesso em: 15 dez. 2016.

IZOPET, J. Human Immunodeficiency Virus. In: **Molecular Diagnostics of Infectious Diseases**. Austria: De Gruyter, 2010.

KITAHATA, M. M. et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. **The New England journal of medicine**, v. 360, n. 18, p. 1815–1826, 30 abr. 2009.

KOURI, V. et al. CRF19\_cpx is an Evolutionary fit HIV-1 Variant Strongly Associated With Rapid Progression to AIDS in Cuba. **EBioMedicine**, v. 2, n. 3, p. 244–254, mar. 2015.

LESKO, C. R. et al. A Systematic Review and Meta-regression of Temporal Trends in Adult CD4+ Cell Count at Presentation to HIV Care, 1992-2011. **Clinical Infectious Diseases**, v. 57, n. 7, p. 1027–1037, 1 out. 2013.

Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. **The Lancet**, v. 372, n. 9635, p. 293–299, jul. 2008.

LOPALCO, L. CCR5: From Natural Resistance to a New Anti-HIV Strategy. **Viruses**, v. 2, n. 2, p. 574–600, 5 fev. 2010.

MAUGHAN-BROWN, B. Stigma rises despite antiretroviral roll-out: A longitudinal analysis in South Africa. **Social Science & Medicine**, v. 70, n. 3, p. 368–374, fev. 2010.

MAY, M. T. et al. Cohort Profile: Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). **International Journal of Epidemiology**, v. 43, n. 3, p. 691–702, 1 jun. 2014.

MCKAY, H. S. et al. What is a Hotspot Anyway? **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 96, n. 6, p. 1270–1273, 7 jun. 2017.

MEDRONHO, R. A. et al. **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2002.

MERSON, M. H. et al. The history and challenge of HIV prevention. **The Lancet**, v. 372, n. 9637, p. 475–488, ago. 2008.

MIRANDA, A. E. et al. Avaliação da cascata de cuidado na prevenção da transmissão vertical do HIV no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 9, 2016.

MONTEIRO, S. et al. The dynamics of the production of AIDS-related stigma among pregnant women living with HIV/AIDS in Rio de Janeiro, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 12, 2016.

MOORE, D. M. et al. Effect of baseline CD4 cell counts on the clinical significance of short-term immunologic response to antiretroviral therapy in individuals with virologic suppression. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)**, v. 52, n. 3, p. 357–363, 1 nov. 2009.

NUNN, A. S. et al. AIDS treatment in Brazil: impacts and challenges. **Health affairs (Project Hope)**, v. 28, n. 4, p. 1103–1113, ago. 2009.

OVERHAGE, J. M.; OVERHAGE, L. M. Sensible use of observational clinical data. **Statistical Methods in Medical Research**, v. 22, n. 1, p. 7–13, fev. 2013.

PADIAN, N. S. et al. Biomedical interventions to prevent HIV infection: evidence, challenges, and way forward. **The Lancet**, v. 372, n. 9638, p. 585–599, ago. 2008.

PADIAN, N. S. et al. HIV prevention transformed: the new prevention research agenda. **Lancet**, v. 378, n. 9787, p. 269–278, 16 jul. 2011.

PORTA, M. **A Dictionary of Epidemiology**. Sixth Edition ed. New York: Oxford University Press, 2014.

Portaria N° 29, de 17 de dezembro de 2013. Aprova o Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças e da outras providências.

PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO NO BRASIL. **Ranking IDHM Municípios 2010**. Disponível em: <<http://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0/rankings/idhm-municipios-2010.html>>. Acesso em: 8 jun. 2017.

RODGER, A. J. et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. **JAMA**, v. 316, n. 2, p. 171, 12 jul. 2016.

ROTHMAN, K. J.; GREENLAND, S. Estudos de coorte. In: **Epidemiologia Moderna**. 3ª Edição ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

ROTHMAN, K. J.; GREENLAND, S.; LASH, T. L. Tipos de Estudos Epidemiológicos. In: **Epidemiologia Moderna**. 3ª Edição ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

RØTTINGEN, J. A.; CAMERON, D. W.; GARNETT, G. P. A systematic review of the epidemiologic interactions between classic sexually transmitted diseases and HIV: how much really is known? **Sexually Transmitted Diseases**, v. 28, n. 10, p. 579–597, out. 2001.

SABIN, C. A. et al. Late diagnosis in the HAART era: proposed common definitions and associations with mortality. **AIDS (London, England)**, v. 24, n. 5, p. 723–727, 13 mar. 2010.

SABINO, E. C.; BARRETO, C. C.; SANABANI, S. AIDS Etiologia e Subtipos do HIV. In: **Veronesi: Tratado do Infectologia**. 3. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. v. 1p. 111–117.

SAMJI, H. et al. Closing the Gap: Increases in Life Expectancy among Treated HIV-Positive Individuals in the United States and Canada. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, p. e81355, 18 dez. 2013.

SNOW, J. **On the Mode of Communication of Cholera**. London: John Churchill, Princess Street, 1855.

STERNE, J. A. C. et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. **Lancet**, v. 373, n. 9672, p. 1352–1363, 18 abr. 2009.

SUPERVIE, V. et al. Looking Beyond the Cascade of HIV Care to End the AIDS Epidemic: Estimation of the Time Interval From HIV Infection to Viral Suppression. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)**, v. 73, n. 3, p. 348–355, 1 nov. 2016.

TEIXEIRA, T. R. DE A. et al. Social geography of AIDS in Brazil: identifying patterns of regional inequalities. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 2, p. 259–271, fev. 2014.

THE INSIGHT START STUDY GROUP. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 9, p. 795–807, 27 ago. 2015.

THE TEMPRANO ANRS 12136 STUDY GROUP. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 9, p. 808–822, 27 ago. 2015.

UNAIDS. UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2010. 2010.

UNAIDS. Local Epidemics Issues Brief. 2014a.

UNAIDS. 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. 2014b.

UNAIDS. UNAIDS Terminology Guidelines. 2015.

UNAIDS. Global AIDS Update. 2016.

UNAIDS; WHO. **Policy Statement on HIV Testing**. Geneva: [s.n.]. Disponível em: <[http://www.who.int/rpc/research\\_ethics/hivtestingpolicy\\_en\\_pdf.pdf](http://www.who.int/rpc/research_ethics/hivtestingpolicy_en_pdf.pdf)>. Acesso em: 15 nov. 2012.

UNAIDS. WHO. **Guidance on Provider-Initiated HIV Testing and Counselling in Health Facilities**. Geneva: [s.n.]. Disponível em: <[http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595568\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595568_eng.pdf)>. Acesso em: 15 nov. 2012.

UNAIDS; WHO. Technical Guidance Note for Global Fund HIV Proposals: Male Circumcision. 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Definition of key terms**. Disponível em: <<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/intro/keyterms/en/>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Technical Update on Pre-exposure Prophylaxis (PrEP)**, 2015. Disponível em: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/153587/1/WHO\\_HIV\\_2015.4\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/153587/1/WHO_HIV_2015.4_eng.pdf?ua=1)>. Acesso em: 31 maio. 2015

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **HIV/AIDS**. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Stating on HIV testing services. 28 ago. 2017b.

## 6 ARTIGO 1

### **Perfil de Coorte: A Coorte de Pessoas Vivendo com HIV/Aids em Alvorada**

### **Cohort Profile: The Alvorada Cohort of People Living with HIV/AIDS**

#### **Autores:**

Patrícia Fisch – Médica Infectologista. Mestre em Epidemiologia. Aluna de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Álvaro Vigo – Estatístico. Doutor em Epidemiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professor Associado da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Daniela Riva Knauth – Antropóloga. Doutora em Etnologia e Antropologia Social pela École des Hautes Etudes en Sciences Sociales. Professora Titular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**A ser enviado ao *International Journal of Epidemiology*.**

## **Perfil de Coorte: A Coorte de Pessoas Vivendo com HIV/Aids em Alvorada**

### **Resumo**

O Brasil é um país continental e a epidemia de HIV/Aids varia conforme a região. Alvorada é uma cidade da região metropolitana de Porto Alegre que apresenta uma incidência de HIV/aids quase 5 vezes maior do que a nacional. A coorte de Alvorada foi realizada para tentar entender cenário específico.

São elegíveis indivíduos infectados pelo HIV que residem no município de Alvorada. Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de HIV que consultaram pelo menos uma vez do Serviço de Assistência Especializada em HIV/Aids de Alvorada. Variáveis padronizadas foram coletadas através de formulário específico com base nos registros médicos referentes à cada consulta ambulatorial. As variáveis coletadas incluem características demográficas, marcadores biológicos relacionados ao HIV, eventos definidores de aids, gestação, tratamentos antirretrovirais, e datas e causas de óbitos, conforme prontuário médico.

De 2010 a 2015, a coorte incluiu 1009 pacientes HIV-positivos. Destes, 75,5% são pacientes novos e 24,5% são transferências de outros serviços de HIV/aids. Mais da metade da coorte é do sexo feminino (51,2%), com idade média de 36,5 anos.

Os objetivos atuais da coorte são fornecer informações sobre os resultados do tratamento do HIV em nosso cenário específico de vulnerabilidade e taxas de HIV mais altas em comparação com o Brasil.



## **Cohort Profile: The Alvorada Cohort of People Living with HIV/AIDS**

### **Abstract**

Brazil is a continental country, and the AIDS epidemic varies according to the geographic region. Alvorada is a city in the South of Brazil that has an AIDS incidence rate almost five times higher than the Brazilian rate. The Alvorada Cohort was held to try to understand this specific scenario.

Patients are eligible for inclusion if they are infected by HIV-1 or HIV-2 and have had at least one outpatient visit with the infectious disease physician at the Alvorada Specialized Care Service. Standardized variables are collected through a specific standardized form on the basis of medical records from each outpatient visit. Variables collected include demographic characteristics, HIV-related biological markers, AIDS-defining events, pregnancy, antiretroviral treatments, and the dates and causes of death, as reported in the medical records.

From 2010 to 2015, the cohort enrolled 1009 HIV-positive patients into its HIV care and treatment program. From these, 75.5% are newly engaged to care, and 24.5% are transferred from another HIV specialized service. Over half of cohort were females (51.2%), with a median age of 36.5 years old.

The current objectives of the cohort are to provide cohort-level information on the outcomes of HIV treatment in our specific scenario of vulnerability and higher HIV rates compared with Brazil.

## **Cohort Profile: The Alvorada Cohort of People Living with HIV/AIDS**

### **How did the study come about?**

Brazil is a continental country, and the magnitude of the HIV/AIDS epidemic varies according to the geographic location (1). Brazil has a concentrated epidemic, with the overall HIV/AIDS prevalence around 0.4%, but it can reach 5.9% in people who use drugs, 10.5% in men who have sex with men (MSM), and 4.9% in sex workers (2). For the past 10 years, the Brazilian AIDS incidence was around 20 per 100,000 inhabitants per year (3). Alvorada is a 200,000 inhabitants' city in the metropolitan area of Porto Alegre, the capital to the Rio Grande do Sul state, which has a Human Development Index (HDI) of 0.699 in 2010, compared with 0.727 of Brazil in the same year (4). In the past 10 years, the AIDS incidence rate in Alvorada was around 75 per 100,000 inhabitants per year, reaching 98.8 in 2012, when the city reached the highest AIDS incidence rate in the whole country (5). Although the HIV prevalence is estimated to be around 0.4% in Brazil, some data suggest that in the state of Rio Grande do Sul, this prevalence can be as high as 2% in pregnant women (6), showing a particular epidemic in the region. There are no prevalence data available for Alvorada. Reasons as to why the HIV epidemic is rampant in this region are likely to be multifactorial and complex. Socioeconomic conditions and other vulnerabilities such as drug addiction, urban and domestic violence, gender inequalities, sexually transmitted diseases, and coinfection (tuberculosis, hepatitis) are known to be important factors related to the spread of HIV infection.

In Brazil, the mandatory notifications are subject to underreporting and do not contain patient follow-up information. Thus, data collected in this cohort data can be the best information available on the HIV/AIDS epidemic in the municipality, as well as in the metropolitan area of Porto Alegre, and may generate valuable information for local health policies.

The objectives of the Alvorada cohort are to monitor clinical care and outcomes of HIV/AIDS patients on treatment at the Specialized Care Service (SCS) and bring awareness of vulnerabilities that may contribute to our local epidemic, as well as understanding how the epidemic behaves in the metropolitan areas of the

country with high HIV prevalence rates. In this sense, we intend to describe the survival time for the patients, considering clinical characteristics such as coinfection with tuberculosis, hepatitis and syphilis, opportunistic infections, and hospitalizations. Besides that, we want to describe the long-term behavior of the HIV-related biological markers such as the CD4+ cell count and HIV viral load regarding the antiretroviral treatment prescription, changes and adherence, aiming to estimate the risk of HIV transmission.

### **What does the study cover?**

All people living with HIV and AIDS (PLWHA) residing in the city of Alvorada are eligible. The cohort covers all HIV-infected patients who had at least one outpatient visit to the Alvorada SCS from January 2010 to December 2015. Alvorada SCS is the only HIV care service in the city, so we can consider it as a proxy of the city epidemic. The cohort has enrolled 1009 subjects, which corresponds to 98% of the medical records included in the service during the study period.

### **Where is the study area?**

Alvorada is a commuter town in the metropolitan area of Porto Alegre, which is the capital of the Rio Grande do Sul state in the South of Brazil (Figure 1). Alvorada, along with Porto Alegre and 13 other cities from Rio Grande do Sul, is considered a priority municipality in the Brazilian HIV epidemic.

### **How is the study site?**

The Alvorada SCS was started in 2000 as a public-sector HIV treatment site run by the Municipal Department of Health, located in a secondary health care unit. SCS was created in Brazil to absorb the growing demand for care for HIV/AIDS patients at the beginning of the epidemic. In Alvorada, the SCS is still responsible for the care of PLWHA despite the fact that a policy of decentralization had already begun in Brazil.

Outpatient care at the Alvorada SCS is provided through a variety of on-site services, including clinical consultation, counselling, laboratory, pharmacy, and

social assistance. There are two part-time infectious diseases physicians, one part-time pediatrician with HIV experience, one pharmacist and two pharmacy assistants, one social worker, one nurse who is also chief of department, one nursing technician, and one psychologist who is shared with the whole health care unit.

The outpatients' visits with the infectious disease specialists are scheduled on the basis of the periodicity of the laboratory tests, as CD4 count and HIV viral load. Vacancies are also available for medical appointments in case of clinical intercurrent, antiretroviral treatment (ART) allergies or side effects, and pregnancy. Medical records are available only on paper.

An onsite pharmacy distributes antiretroviral drugs and antibiotics used to treat opportunistic infections related to HIV. Since 1996, the Ministry of Health of Brazil guarantees access to antiretroviral treatment to all PLWHA who are eligible to receive it, in accordance with the national therapeutic recommendations (7). The 2010 Brazilian guideline recommended antiretroviral treatment to every patient with a CD4 count  $<350$  cells/mm<sup>3</sup>, all the symptomatic patients, and pregnant women. For patients with CD4 count between 350 and 500 cells/mm<sup>3</sup> it was recommended to initiate ART in those with HIV-associated nephropathy, older than 55 years, HBV and HCV coinfection, high cardiovascular risk, neoplasia, and HIV viral load  $>100,000$  copies/mL (8,9). In 2013, the recommendations were expanded to treat the PLWHA with CD4 count  $<500$  cells/mm<sup>3</sup>. The 2013 guideline also recommended to offer antiretroviral treatment to all PLWHA despite the CD4 count to prevent HIV transmission (10). The antiretroviral treatment in Brazil is given free of charge by the national public health system.

The laboratory facilities at the Alvorada SCS are shared with the whole secondary care unit and offer basic biochemistry tests. HIV viral load, CD4 cell count, and HIV genotyping are collected locally and sent to other laboratories. Since 2013 all the basic health care units in the city have rapid diagnostic tests for HIV, syphilis, and hepatitis B and C.

Patients in need of hospitalization are referred to the city's only secondary hospital. More complex cases are referred to a tertiary hospital in the capital of the

state, approximately 12 km away. All the hospitals to which the patients are referred are part of the Brazilian public health system.

### **Who is in the cohort?**

Actually, the cohort comprises 1009 HIV positive patients enrolled for HIV care at the SCS from 2010 to 2015. HIV-exposed children and HIV-infected children in follow-up with the SCS pediatrician were not included. From these, 75.5% are newly engaged to care, meaning that they had never kept HIV follow-up before, and 24.5% are transferred from another HIV specialized service. Patients who were enrolled in HIV care are largely from Alvorada, but some patients from neighboring cities may keep coming to the service after they move out of the city. Table 1 summarizes demographic characteristics at the time the patients entered the service, and these are considered the cohort baseline.

Nearly half of cohort were males (48.8%), with a median age of 36.5 years old. More than half (52.4%) do not have a partner, and 65.9% have up to 8 years of education. The main HIV-reported transmission group was among heterosexual (57.5%) or is unknown (30%), and getting sick was the most frequent reported reason for HIV testing (34.8%) followed by a positive HIV test for the sexual partner (16.8%). The observed prevalence of chemical dependency was 10%, with history of alcohol abuse up to 19.4%, 15.5% for cocaine, and 14.8% for crack. Coinfection was also prevalent in the cohort, with prevalence of tuberculosis, hepatitis C, and syphilis reaching 8.4%, 7.8%, and 12.8%, respectively.

This protocol was approved by the Institutional Review Board of the Comitê de Ética of Universidade Federal do Rio Grande do Sul, according to Brazilian regulation for research with human subjects. Given the use of medical records information, most patients are not individually consented to participate. When additional data are collected from patients outside of routine clinical practice, informed consent is sought.

### **How often are patients being followed up?**

The Alvorada Cohort is based on routine clinical records. The patient follow-up reflects the standard of care in the SCS. Patients' routine visits are scheduled mainly per national guideline recommendations for the follow-up frequency of laboratory tests for those who are asymptomatic, adherent to ART, and with an undetectable HIV viral load. According to Brazilian guidelines, PLWHA that are adherent to ART, are asymptomatic, and have an undetectable HIV viral load may control their HIV viral load each 6 months (10). In case of initiating or changing the antiretroviral schema, the tests should be done in 8 weeks. Additional follow-up visits are scheduled as needed and according to the guideline. Patients have been followed up for a median of 25 months (IQR: 13-44 months). Data are collected retrospectively from patients' clinical charts by trained abstractors using electronic standardized forms for each outpatient visit, in general varying from 1 to 6 months depending on clinical necessity. However, the time between visits may be higher for patients who do not adhere to care. If a patient misses a scheduled visit, the form is completed with the missed visit noted.

### **What has been measured?**

The cohort database includes the following baseline information: date of birth, sex at birth, gender, probable transmission group, date of first positive HIV test, marital status at entry, education level, history of tobacco, alcohol, cocaine and crack use, serological data on coinfections with hepatitis B or C and syphilis, history of antiretroviral treatment, comorbidities, and tuberculosis history. Variables collected for each scheduled outpatient visit include HIV-related biological markers such as the CD4+ cell count and plasma HIV-RNA level, the occurrence of opportunistic infections and tuberculosis, pregnancy, antiretroviral treatments and adherence, genotyping when realized, history of hospitalization, and the date and causes of death, as reported in the medical records.

### **What has been found?**

Alvorada observational cohort is relatively new, so database evaluations have not been entirely conducted yet. The correspondence analysis (Figure 2) done with

the baseline variables (sociodemographic characteristics and some clinical parameters at care entry) suggests some vulnerability patterns of the cohort population.

The group of patients with the CD4 count  $<50$  cells/mm<sup>3</sup> at care entry is characterized by chemical dependency and crack abuse, and they do not have information about coinfection, suggesting that they did not perform routine tests/examinations. A second group, with patients with the CD4 at care entry between 50 and 199, is composed mainly by men older than 40 years old with history of tuberculosis, syphilis, and alcohol abuse. They got HIV tested because they were sick. These men have up to 4 years of education. It's also probable that the 2.2% of the sample that got HIV by injection drug use is in this group. The third group is composed of patients with CD4 at care entry between 200 and 349. They are mainly men with between 5 and 8 years of education and no history of chemical dependency and coinfections. These 3 groups present a more advanced stage of HIV/AIDS and are more associated with some important vulnerabilities.

The fourth group comprises the patients with CD4 at care entry between 350 and 499. They are 20 to 39 years old, had the HIV diagnostic after a routine test, are married or with a partner, have probable heterosexual HIV transmission, and have no history of substance abuse or coinfections. This group may be characterized by young adults married with heterosexual transmission. The last group is formed by those with CD4  $>500$  cells/mm<sup>3</sup>. They are predominantly women who got the HIV diagnostic by routine prenatal care or because of an HIV positive partner. They have no history of drug abuse or tuberculosis but do have a history of syphilis. Declared homosexuals are also in this group, and they may contribute to the higher educational level associated (above 9 years of education) and the history of syphilis. A subgroup of these patients is really young ( $<19$  years old) and can be associated with vertical transmission of HIV.

### **What is attrition like?**

Since this a clinical historical cohort, we cannot prevent attrition. However, we consider it to be an important outcome, so planning analysis compares patients

who remain in regular care with those who had lost follow-up. There are three types of attrition in our cohort. Firstly, patients can become lost to follow-up. Loss of follow-up was defined for research purpose as an absence for their scheduled visit for at least 12 months. Secondly, patients can leave the cohort through formal transfer to another city. Finally, attrition can happen through death. Thus far, 5.9% of the cohort patients have been transferred to another service, 4.6% have died, and 62.3% are alive and in regular care. Of all patients included in the cohort, 27.2% have been considered lost to follow-up.

### **What future analyses are planned?**

We plan to analyze data that may help to understand this particular scenario of the metropolitan area of Porto Alegre within the context of HIV and AIDS in Brazil. As an example, we have already evaluated the cascade of continuum HIV care in different subgroups, like pregnant women and PLWHA and chemical dependency.

### **What are the main strengths and weaknesses?**

The main strength of our cohort is that the Alvorada SCS is the only one available in the city, making it possible for the cohort to represent the PLWHA in follow-up in Alvorada. In this sense, the cohort database can be an essential monitoring and evaluation tool for the local manager. The quality of the medical records is also a strength because it is managed by a few professionals. We can also retrieve missing data from the municipality's surveillance service. Another strength of our cohort is its dynamic nature. As we continue to enroll patients, we can evaluate changes to both clinic and national policies as they are implemented.

The cohort has also weaknesses. Because it is a clinical cohort, missing data occur when patients miss visits and when the clinician seeing the patient does not enter information about the patient encounter. Conditions for which treatment is accessed at other facilities, such as tuberculosis, and chronic conditions like hypertension or diabetes, are commonly under-reported in the data set. Other variables used to adjust for socioeconomic status and marital status may not be collected or are poorly recorded. Providers may not understand the importance of



filling out the medical records completely and accurately as they do not recognize its immediate benefits.

### **Where can I find more information, and what is the potential for collaboration?**

Questions relating to the Alvorada cohort can be addressed to the principal investigator, Patrícia Fisch, via email at [patifisch@gmail.com](mailto:patifisch@gmail.com).

### **Funding**

The protocol was submitted to a federal grant in July 2017. The cohort has partial funding from Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) and Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) to data collection. The data collection was realized by fellows of scientific initiation and students from the Postgraduate Program in Epidemiology of the UFRGS.

### **References**

1. Grangeiro A, Escuder MML, Castilho EA de. A epidemia de AIDS no Brasil e as desigualdades regionais e de oferta de serviço. *Cad Saúde Pública*. 2010 Dec;26(12):2355–67.
2. Brasil.Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. *Boletim Epidemiológico HIV/Aids*. 2014;
3. Brasil.Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. *Boletim Epidemiológico HIV/Aids*. 2016;
4. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento no Brasil. Ranking IDHM Municípios 2010 [Internet]. [cited 2017 Jun 8]. Available from: <http://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0/rankings/idhm-municipios-2010.html>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. *Boletim Epidemiológico HIV/Aids*. 2013;
6. UNAIDS. Local Epidemics Issues Brief. 2014; Available from: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/JC2559\\_local-epidemics\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2559_local-epidemics_en.pdf)
7. Brasil. Lei no. 9.313, de 13 de novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores de HIV e doentes de AIDS [Internet]. 1996. Available from: <http://www.pge.sp.gov.br/centrodeestudos/bibliotecavirtual/dh/volume%20i/saud-elei9313.htm>

8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV. Suplemento II - Critérios para Início do Tratamento Antirretroviral. 2010 [cited 2012 Dec 23]; Available from: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/suplemento\\_II\\_web.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/suplemento_II_web.pdf)
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Recomendações para Terapia Antirretrovira em Adultos Infectados pelo HIV. Suplemento III - Tratamento e Prevenção. 2010 [cited 2012 Dec 23]; Available from: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/publicacao/2007/suplemento\\_consenso\\_adulto\\_01\\_24\\_01\\_2011\\_web\\_pdf\\_13627.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/publicacao/2007/suplemento_consenso_adulto_01_24_01_2011_web_pdf_13627.pdf)
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. 2013;

**Table 1** Selected baseline sociodemographic characteristics of the Alvorada Cohort

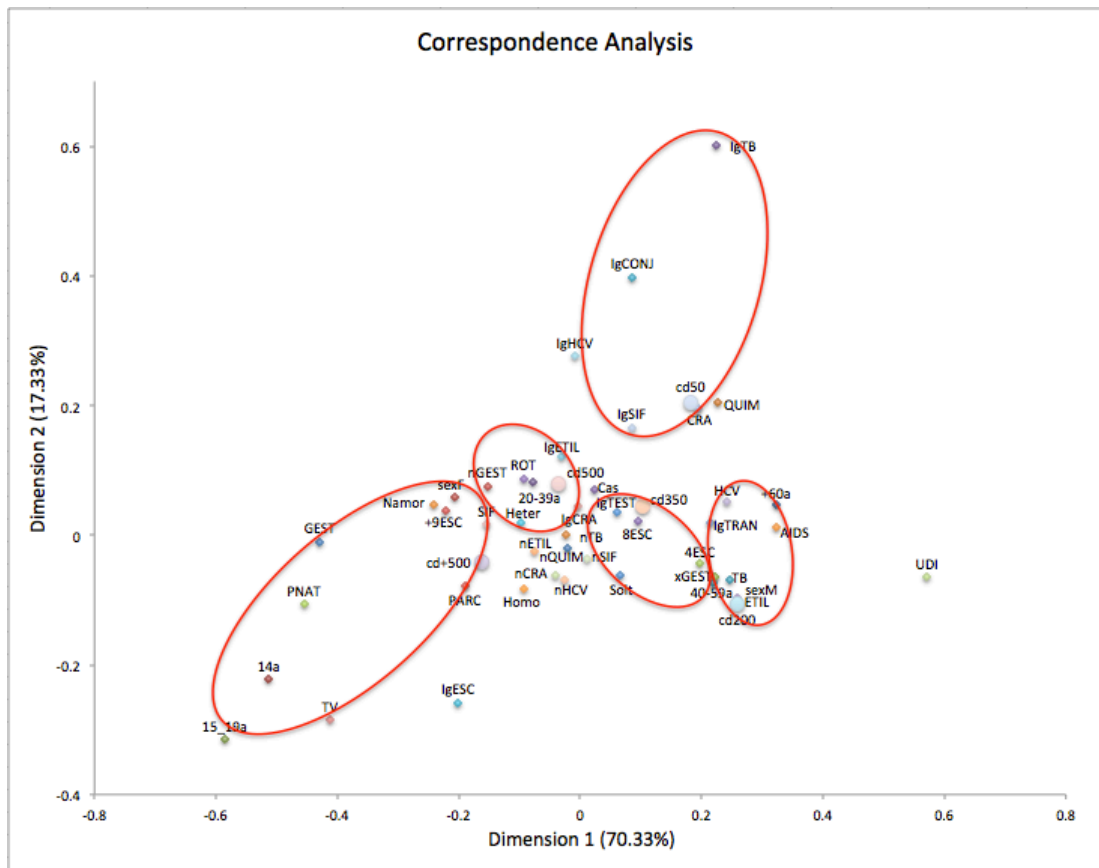
Sociodemographic variables	New n (%)	Transfer n (%)	Global n (%)
No. of patients	762 (75.5)	247 (24.5)	1009 (100)
Sex			
Male	372 (48.8)	120 (48.6)	492 (48.8)
Female	390 (51.2)	127 (51.4)	517 (51.2)
Gender			
Male	366 (48)	117 (47.4)	483 (47.9)
Female	396 (52)	130 (52.6)	526 (52.1)
Age (years, categorized)			
<15	6 (0.8)	11 (4.5)	17 (1.7)
15-19	48 (6.3)	14 (5.7)	62 (6.1)
20-39	434 (57)	125 (50.6)	559 (55.4)
40-59	238 (31.2)	89 (36)	327 (32.4)
60 or more	36 (4.7)	8 (3.2)	44 (4.4)
Marital status			
Widow/single	392 (51.4)	137 (55.5)	529 (52.4)
Married/partner	361 (47.4)	104 (42.1)	465 (46)
Missing	9 (1.2)	6 (2.4)	15 (1.5)
Education (years)			
0-4	116 (15.2)	35 (14.2)	151 (15)
5-8	400 (52.5)	114 (46.2)	514 (50.9)
9 or more	203 (26.6)	76 (30.8)	279 (27.7)
Missing	43 (5.6)	22 (8.9)	65 (6.4)
Transmission group			
Heterosexuals	471 (61.8)	109 (44.1)	580 (57.5)
Men who have sex with men	60 (7.9)	13 (5.3)	73 (7.2)
Intravenous drug users	13 (1.7)	9 (3.6)	22 (2.2)
Vertical transmission	7 (0.9)	24 (9.7)	31 (3.1)
Other or unknown	211 (27.7)	92 (37.2)	303 (30)
HIV testing reasons			
Get sick	290 (38.1)	61 (24.7)	351 (34.8)
Spontaneous/routine care	180 (23.6)	52 (21.1)	232 (23)
Partner HIV positive	144 (18.9)	26 (10.5)	170 (16.8)
Routine prenatal care	107 (14)	40 (16.2)	147 (14.6)
Other or unknown	41 (5.4)	68 (27.5)	109 (10.8)

**Table 2** Selected baseline clinical characteristics of Alvorada Cohort

Clinical variables	New n (%)	Transfer n (%)	Global n (%)
<b>Comorbidities</b>			
Hypertension/heart disease	42 (5.5)	15 (6.1)	57 (5.6)
Diabetes mellitus	18 (2.4)	9 (3.6)	27 (2.7)
Depression	19 (2.5)	11 (4.5)	30 (3)
Chemical dependency	80 (10.5)	21 (8.5)	101 (10)
<b>Coinfections</b>			
Tuberculosis	43 (5.6)	42 (17)	85 (8.4)
Hepatitis C	57 (7.5)	22 (8.9)	79 (7.8)
Syphilis	109 (14.3)	20 (8.1)	129 (12.8)
<b>Substance abuse</b>			
Alcohol	154 (20.2)	42 (17)	196 (19.4)
Cocaine	118 (15.5)	38 (15.4)	156 (15.5)
Crack	115 (15.1)	34 (13.8)	149 (14.8)
<b>Baseline CD4 (categorized)</b>			
<50	34 (4.5)	12 (4.9)	46 (4.6)
50-199	125 (16.4)	33 (13.4)	158 (15.7)
200-349	114 (15)	51 (20.6)	165 (16.4)
350-499	142 (18.6)	46 (18.6)	188 (18.6)
≥500	274 (36)	90 (36.4)	364 (36.1)
Missing test	73 (9.6)	15 (6.1)	88 (8.7)



**Figure 1** Map of Brazil and location of Alvorada



**Figure 2** Correspondence analysis with baseline sociodemographic characteristics and clinical variables from the Alvorada Cohort participants

## 7 ARTIGO 2

### **A Cascata do Cuidado do HIV: Intervalo de Tempo entre Cada Etapa**

#### **The Continuum of HIV Care: Time Interval to Reach Each Step**

#### **Autores:**

Patrícia Fisch – Médica Infectologista. Mestre em Epidemiologia. Aluna de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Álvaro Vigo – Estatístico. Doutor em Epidemiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professor Associado da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Daniela Riva Knauth – Antropóloga. Doutora em Etnologia e Antropologia Social pela École des Hautes Etudes en Sciences Sociales. Professora Titular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**A ser enviado ao *Journal Acquired Immune Deficiency Syndrome*.**

## A Cascata do Cuidado do HIV: Intervalo de Tempo entre Cada Etapa

### Resumo

O Brasil é um país continental e os dados agregados podem mascarar a heterogeneidade regional. De acordo com as últimas estimativas nacionais, em 2014, a prevalência do HIV foi de 0,39% na população geral e quase duas vezes maior entre os homens do que entre as mulheres (0,7% versus 0,4% na faixa etária de 15 a 49). A área metropolitana de Porto Alegre é considerada um *hotspot* da epidemia brasileira de AIDS. Alvorada, com uma população de cerca de 200 000 habitantes, é a cidade mais pobre da região metropolitana de Porto Alegre.

Usando estimativas nacionais da prevalência do HIV para o Brasil e dados de vigilância em casos de HIV / AIDS recém-diagnosticados para o Brasil e para Alvorada, estimamos a prevalência do HIV em Alvorada em 2014 na população em geral, entre homens e entre mulheres. Depois, estimamos o número de pessoas em cada estágio da cascata ideal de HIV para o Brasil e para a Alvorada. Em seguida, utilizamos dados de uma coorte histórica de pacientes atendidos pelo HIV em Alvorada para estimar os intervalos de tempo entre cada etapa da cascata de cuidados do HIV.

No Brasil, a prevalência estimada de HIV foi de 0,49% para os homens e de 0,28% para as mulheres. Em Alvorada, essas prevalências foram de 1,36% na população geral, 1,49% entre os homens e 1,25% entre as mulheres. O tempo mediano do diagnóstico para a supressão viral do HIV foi de 1,95 anos e não foi significativamente diferente entre homens (1,74 anos) e mulheres (2,12 anos). Este tempo é dividido em três etapas: do diagnóstico à entrada no serviço de saúde, com uma mediana de tempo de 38 dias; da entrada no serviço ao início da terapia antirretroviral, com um tempo médio de 61 dias; e do início da terapia antirretroviral à supressão viral, com uma mediana de tempo de 226 dias. O tempo desde o diagnóstico do HIV até a supressão viral apresentou grande variabilidade, atingindo até 28 anos em nossa amostra.

A epidemia de HIV / AIDS no estado do Rio Grande do Sul é diferente do resto do Brasil. As estimativas de prevalência são aproximadamente 3 vezes maiores em



Alvorada do que no Brasil. Há uma diferença de entre homens e mulheres: as mulheres são mais afetadas na Alvorada. Isso indica a necessidade de estratégias diferenciadas para controlar a epidemia de HIV no país. A avaliação dos tempos entre as etapas da cascata do cuidado do HV pode auxiliar nessa questão.

## **The Continuum of HIV Care: Time Interval to Reach Each Step**

### **Abstract**

Brazil is a continental country and aggregate data can mask regional heterogeneity. According to latest national estimates, in 2014, the HIV prevalence was 0.39% in the general population, and almost twice higher among men than among women (0.7% versus 0.4% in the 15 to 49 age group). The metropolitan area of Porto Alegre, is considered a hotspot of the Brazilian AIDS epidemic. Alvorada is the poorest city in the metropolitan area of Porto Alegre. The population of Alvorada is around 200 000 habitants.

Using national estimates of HIV prevalence for Brazil and surveillance data on newly diagnosed HIV/AIDS cases for Brazil and for Alvorada, we estimated the HIV prevalence in Alvorada in 2014 in the general population, among men and among women. After that, we estimated the number of people in each stage of the ideal HIV cascade of care for Brazil and for Alvorada. We then used cohort data on patients in care for HIV in Alvorada to estimate the time intervals between each step of the HIV cascade of care.

In Brazil, the estimated HIV prevalence was 0.49% for men and 0.28% for women. In Alvorada, these prevalences were 1.36% in the general population, 1.49% among men and 1.25% among women. The overall median time from diagnosis to HIV viral suppression was 1.95 years, and it was not significantly different between men (1.74 years) and women (2.12 years). This time was divided into three steps: from diagnosis to the care entry, with a median time of 38 days; from care entry to the ART initiation, with a median time of 61 days; and from ART initiation to viral suppression, with a median time of 226 days. The time from HIV diagnosis to viral suppression showed great variability, reaching up to 28 years in our sample.

The HIV/AIDS epidemic in the Rio Grande do Sul state is different from the rest of Brazil. The prevalence estimates are 3 times higher in Alvorada than in Brazil. There is a difference between men and women: women are more affected in Alvorada. This indicates the need for differentiated strategies to control HIV epidemic in the country.

## **The Continuum of HIV Care: Time Interval to Reach Each Step**

### **Introduction**

Since the advent of high-potency antiretroviral therapy (ART), HIV infection has become a manageable chronic disease. Life expectancy for people living with HIV and AIDS (PLWHA) is now comparable to those who do not have the virus (1) (2). Further, PLWHA using ART and with viral suppression do not transmit the virus (3), which also has benefits at the population level. Since 2013, Brazil's guidelines recommend universal ART regardless of the CD4 count (4). However, the maximal benefit of ART, both to the individual and to the population, may not be achieved because some PLWHA do not have access, or do not adhere, to the treatment.

In 2014, the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) released their ambitious treatment target to end the AIDS epidemic, known as 90-90-90 (5). The goal is that by 2020: 90% of all PLWHA know their status, 90% of all people with diagnosed HIV receive sustained ART, and 90% of all people receiving ART have viral suppression. In December 2015, in seeking to meet the UNAIDS's 90-90-90 target, the governor of Brazil's southern state of Rio Grande do Sul, along with the 14 of the state's mayors of municipalities, signed the 2014 Paris Declaration to end the AIDS epidemic. These cities were chosen to sign the declaration because they account for approximately 70% of the state's HIV/AIDS cases (6). Previously, only the city of São Paulo, the biggest city in Brazil, had signed onto the Paris Declaration.

The AIDS epidemic in Brazil shows heterogeneity within some regions and is concentrated in certain subpopulations, such as men who have sex with men (MSM), transgender people, and sex workers. In 2014, the Brazilian general HIV/AIDS prevalence was estimated to be 0.39%, but it could be as high as 10% in MSM (7). However, Brazil is a continental and diverse country, so epidemiological data should be analysed carefully since aggregate data can mask regional heterogeneity. The largest concentration of HIV/AIDS cases are found in the coastal cities and large metropolitan areas (8). The south region of Brazil, especially the metropolitan area of Porto Alegre, the capital of Rio Grande do Sul, is a hotspot of the Brazilian AIDS

epidemic, with HIV incidence around 3.5 times greater than the rest of the country (9). Alvorada is the poorest city in the metropolitan area of Porto Alegre, with an estimated population in 2014 of 205,683 (10). In 2010, Alvorada's Human Development Index (HDI) was 0.699 compared with 0.727 for Brazil in the same year (11). Alvorada's Specialized Care Service (SCS), which is part of the Brazilian public health system, has assisted with PLWHA since 2000. By the end of 2014, there were 2074 PLWHA registered in this SCS, with approximately 280 deaths and 562 inactive, which includes follow-up transfers and dropouts, resulting in approximately 1232 active patients.

Recently, HIV continuum of care has become an important tool for determining what proportion of PLWHA benefits of the individual and population effects of virological suppression. However, a cascade of care has yet to be analysed for the time PLWHA require to reach each step. In a context of social vulnerabilities, it is even more important to have local data to assess fulfilment of the UNAIDS 90-90-90 target. We collected data from an historical cohort of newly engaged PLWHA in the Alvorada SCS between 2010 to 2015. The aim of this study is to estimate the ideal HIV treatment cascade for the city of Alvorada and to evaluate the time between each step for the general population, for each sex, and for PLWHA with a history of chemical dependency, to qualify this tool to assist in controlling the HIV/AIDS epidemic.

## **Methods**

We estimated the ideal HIV treatment cascade for Alvorada's men, women, and total population in 2014, and then evaluated the distributions of time from one step of the continuum to the next between 2010 and 2015. We first describe the data used to estimate the Alvorada cascade of care and next describe how we evaluated the timing from one step to the next in the continuum of HIV care. We analysed three time intervals from the cascade: from diagnostic to care entry, from care entry to ART initiation, and from ART initiation to viral suppression.

To estimate the HIV prevalence for each sex in Brazil, we used the Brazilian population size for the 15 to 49 age group of 52,144,915 men and 53,667,307 women

provided by the Brazilian Institute of Geography and Statistics or IBGE (Portuguese: *Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística*). We used Ministry of Health data for HIV prevalence for men (0.7%) and women (0.4%) between 15 and 49 years of age (7). Assuming that in 2013 the proportions of men and women in this age group were like those of 2010, the projected number of PLWHA was obtained by means of the weighted sum of the respective populations, where the weights were the HIV/AIDS prevalences for each sex, resulting in 579,684 PLWHA. Thus, the global prevalence of HIV/AIDS for persons aged 15 to 49 years was estimated as 0.547%, using the ratio between the estimated number of PLWHA (579,684) and the total population in this age group (105,812,222). After that we calculated the weight of men (1.27774) and women (0.730137723) in the global HIV/AIDS prevalence by the ratio of the respective sex specific prevalence and the global prevalence.

These weights for men and women were used to estimate the HIV/AIDS prevalence by sex, taking into account all age groups, and multiplying them by the overall 2014 HIV/AIDS prevalence (0.39%) (12). The estimated prevalences were 0.499818186 and 0.284753712, for men and women, respectively. To improve the accuracy of calculations, we considered all Excel spreadsheet decimals. The number of PLWHA in 2014 (806,028) was estimated by multiplying the HIV/AIDS prevalence with the total population. The same estimation was made for men (504,306) and women (300,337) using the calculated prevalence for each sex. However, these estimates differ from the Brazilian Ministry of Health's estimate for the same year, which was 781,000 PLWHA. This difference could be explained by the exclusion of a portion of the population not considered at risk for HIV infection, like children and non-sexually active elderly, since the estimates corresponds to approximately 96.9% of the population. Thus, adopting a similar criterion, we recalculated the prevalence estimates considering the same fraction of the population, resulting in 781,041 PLWHA, with 488,672 men and 291,026 women.

To estimate the global and sex specific prevalence of HIV/AIDS in Alvorada, a projection was made using the ratio of the respective global and sex specific incidence to Brazil. These incidences were estimated by the median AIDS detection rate between 2003 and 2014 for the city of Alvorada and for the whole country.

Since 2001, the HIV/AIDS incidence rate is shown through what the Brazilian Ministry of Health calls the detection rate. This detection rate considers the HIV/AIDS cases reported to the national notification system (Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan), cases declared to the national mortality information system (Sistema de Informação sobre Mortalidade - SIM), and cases registered in the national laboratory control system (developed to monitor the CD4 cell count and the quantification of HIV viral load) and the national systems of logistic control of antiretroviral drugs. The analysis of these data sources aims to reduce underreporting, so the detection rate can be considered as the HIV/AIDS incidence rate. These ratios were then multiplied to the national prevalence estimates. To calculate the first step in the continuum of care (PLWHA in Alvorada), we applied these prevalence to the population size data provided by the IBGE for 2014. The second step (90% of people living with HIV knowing their status), third step (90% with diagnosed HIV infection receiving ART), and fourth step (90% of people receiving ART with viral suppression) were calculated based on the estimated number of PLWHA in Alvorada. The HIV treatment cascade was estimated for the general population, men, and women.

After estimating the HIV treatment cascade we evaluated the distribution of times from one step in the continuum of care to the next using data from the historical cohort being conducted in Alvorada. The cohort covers all HIV infected patients who had at least one outpatient visit to the Alvorada SCS between January 2010 to December 2015. Data are collected retrospectively from patients' clinical charts by trained abstractors using electronic standardized forms for each outpatient visit. Between 2010 and 2015, 762 newly engaged in care patients in the HIV service from Alvorada were included. The baseline information from the 762 patients included in the analysis is in the supplement. We used the dates of HIV diagnosis (when available), care entry, ART initiation, and viral suppression. With these dates, we could estimate the distribution of times from HIV diagnosis to care entry, from care entry to ART initiation, and from ART initiation to reaching undetectable viral load. The total time from diagnosis to viral suppression was also estimated.

To estimate the time from HIV diagnosis to entry into HIV care we used the information provided by the patients and registered in the medical records about their diagnosis, and the date of the first service visit. To evaluate the time from care entry to ART initiation, we used the information about the date of the first visit and the date of the first ART prescription; patients who did not initiate ART were censored in the last visit. To evaluate the time from ART initiation to viral suppression we used the date of the first ART prescription and the date of the first viral load below 50 copies/mm<sup>3</sup> collected; patients who did not achieved an HIV viral load below 50 copies were censored in the last visit. We only evaluated viral suppression among patients on ART. To evaluate the time from diagnosis to viral suppression, we used the date of the diagnosis provided by the patients and the date of the first viral load below 50 copies collected. When the date of the diagnosis was not available, we used the date of the care entry. Patients who did not achieve viral load below 50 copies/mm<sup>3</sup> were censored in the last visit. In this time analysis, all patients were included, even those who did not start ART because we wanted to measure their time with HIV potential transmission. To evaluate the time intervals, we used the Kaplan Meier estimate. The analyses were made using SAS 9.4 software. This protocol was approved by the Institutional Review Boards of the Comitê de Ética of Universidade Federal do Rio Grande do Sul, in accordance with Brazilian regulations for research with human subjects.

## **Results**

In Brazil, the estimated HIV/AIDS prevalence in 2014 was 0.498% for men and 0.284% for women. The ratio of the incidence of AIDS in Alvorada and Brazil was 3.5, being 3.0 for men and 4.4 for women. Based on these ratios, the estimated HIV prevalence in Alvorada was 1.36% in the general population, 1.49% among men, and 1.25% among women. Based on these prevalences, there was approximately 2721 PLHWA in Alvorada by the end of 2014. The entire continuum of care estimated from these prevalences is shown in Table 1.

To evaluate the times between each step of the HIV continuum of care, 762 newly engaged patients were included. From these, 372 (48.8%) were male and 390 (51.2%) were female. Among women, 91 (23.3%) were pregnant when they entered

the service. The baseline characteristics of the cohort population are shown in the supplement. The cohort patients show 7.5% of co-infection prior to care entry with hepatitis C and 5.6% have a history of tuberculosis. The baseline data also demonstrate current or history of substance abuse: 20.2% of the participants had a history alcohol abuse, 15.5% of cocaine use, and 15.1% of crack use. Among the cohort participants, 10.5% (80/762) were diagnosed with chemical dependency.

The timing between each step of the continuum of care is shown in Table 2. From the cohort of newly engaged patients, 754 (98.9%) were included in the analysis. Eight patients were excluded because they had a HIV viral load below the detection limit when they entered the SCS. The overall median time from diagnosis to HIV viral suppression was 1.95 years, and it was not significantly different between men (1.74 years) and women (2.12 years). This time was divided into three steps: from diagnosis to the care entry, with a median time of 38 days; from care entry to the ART initiation, with a median time of 61 days; and from ART initiation to viral suppression, with a median time of 226 days (7.5 months). The time from HIV diagnosis to viral suppression showed great variability, reaching up to 28 years in our sample. The time from diagnosis to care entry contributed most to this variability.

We also observed some heterogeneity in median times between different subgroups. The median time from care entry to ART initiation was 0 among pregnant women (those who were pregnant when they arrived at the service for the first time), and it was significantly different from non-pregnant women (91 days;  $P < 0.001$ ). If we look at the PLWHA with chemical dependency, some of their times are significantly greater than those without a history of chemical dependency (Table 2). The median time from care entry to ART initiation was almost three times higher in those with chemical dependency when compared with those without, although it was not significantly different (168 *versus* 58 days;  $P = 0.076$ ). The median time from ART initiation to viral suppression was more than five times higher in PLWHA and chemical dependency than in those without dependency history (40.4 months *versus* 7.3 months,  $P = 0.002$ ). Still, in the subgroup with chemical dependency, 76.9% (60/78) did not achieve viral suppression and were censored in the last visit, so it was



not possible to estimate their overall median time from diagnosis to viral suppression in this subgroup.

## **Discussion**

Brazil is a continental country and its data should not be analysed for the whole country as a whole, or risk losing sight of significant regional disparities. Our data showed that the prevalence estimates in Alvorada are more than three times higher than Brazil: 1.36% versus 0.39%. Our sex specific prevalences are 1.49% for men and 1.25% for women, showing a generalized epidemic. If we applied the Brazilian prevalence to the city of Alvorada, by the end of 2014 we would have an estimate of 777 PLWHA in the city, a number much less than the reality: by the end of 2014 there were approximately 1232 patients active in the SCS, excluding dropouts who might be alive and undiagnosed PLWHA.

If we look at the sex differences, in Alvorada, women are 4.4 times more affected than in Brazil, showing a gender vulnerability. Many studies that describe HIV gender inequalities are measuring the sex (biological) differences when they compare the virological and the immunological response, showing differences between clinical progression and long-term survival among men and women. Although there are critically important HIV-related biological vulnerabilities for women, gender inequalities and cultural practices are also drivers of women's increased vulnerability to HIV infection and should be considered. Our data show that further investigation is needed to understand the role that gender plays in our local epidemic.

The timing between the steps of the continuum of care in Alvorada show that the overall median time from HIV diagnosis to viral suppression was 1.95 years (713 days), with no difference between men and women. These data were similar to a French cohort, which showed that the overall median time from HIV diagnosis to viral suppression was 1.9 years (13). In a sample from the United States the time varied from 1.3 years for patients linked to care in less than one month after the HIV diagnosis, to 2.8 years for patients not linked to care (14). The time from HIV diagnosis to care entry is also important since delays in linking up with medical care

are associated with worse prognosis (15). Our data showed that the median time from HIV diagnosis to care entry was than 38 days in all strata, but it could be much greater, reaching up to 28 years. So, if we have time intervals comparable with those in developed countries, we can still see some PLWHA who do not access health services in a timely manner.

For specific subgroups, we can see that pregnant women have a shorter median time from HIV diagnosis to care entry (31 versus 42 days,  $P < 0.005$ ) and from care entry to ART initiation (0 versus 91 days,  $P < 0.001$ ) when compared with non-pregnant women. These data show that the Alvorada service is well organized to attend pregnant women and that, on average, they begin ART in their first outpatient visit at the specialized service. However, this benefit may be lost when we look at the time from ART initiation to viral suppression (338 days *versus* 223 days,  $P = 0.112$ ) and the median overall time from HIV diagnosis to viral suppression (636 days *versus* 818 days,  $P = 0.758$ ). One study that evaluated the continuum of care in prevention of mother-to-child HIV transmission in Brazil showed that pregnant women are lost in every step of the continuum of care, and that even with a high rate of prenatal care, the use of ART did not reach 80% in any of the study groups (16). These results suggest that more than access to an organized service are required; we need strategies to ensure adherence to treatment and to avoid loss of follow-up.

As for the estimates of PLWHA with a history of chemical dependency, the time for care entry to ART initiation is almost three times higher, although the difference is not statistically significant, which is probably due to the small sample. When we look at the time from ART initiation to viral suppression, this difference is even greater, at more than five times higher in PLWHA and chemical dependency (7.3 months versus 40.4 months,  $P = 0.002$ ). Alcohol abuse and crack cocaine use are associated with ART interruption and lack of suppression in HIV infection in Brazil (17)(18). In our sample more than 10% have a chemical dependency diagnosis, which is high if we compare that with global trend of 5.2% with drug use and around 0.6% with drug use problems (19). So, when we aim to achieve the UNAIDS 90-90-90 strategy, we must predict specific actions for this subgroup.

Stigma and substance abuse are known barriers to retention in care and ART adherence (20). Stigma is part of a social process that hinders access to information, use of resources, and health care among stigmatized groups (21). In this sense, we need politics that avoids the structural barriers and HIV-related stigma (22), which undermine the therapeutic and prevention benefits of ART in the universal treatment era. We also need policies that continue to address HIV and not just that those focused on conditions, such as pregnancy. In our study, we can see that pregnant women with HIV have access to the specialized service and to antiretroviral treatment, but we cannot ensure that they benefit from ART for themselves and for the prevention of mother-to-child HIV transmission.

Our study has some limitations. To estimate prevalence for men, women, and the general population in Alvorada we adopted the assumptions that the Brazilian population has remained stable in recent years concerning sex and age distribution. However, as the number of PLWHA is small in relation to the general population, we believe that these assumptions do not substantially compromise our estimates. Our time estimates, based on a historical cohort, are subject to missing data that may interfere with the analysis of the time intervals. Nevertheless, Alvorada SCS is the only HIV care service in a city that is part of a specific scenario of the HIV epidemic in Brazil, so our data are the most valuable information available about the AIDS epidemic and its implications in the municipality.

## **Conclusion**

The HIV continuum of care is a great tool to monitor local HIV epidemic in the context of a heterogeneous country like Brazil. However, as the continuum of care demonstrates transversal data, it does not show how long it takes to achieve each one of the measured steps. If we qualify the tool, and use it to analyse the time PLWHA require to reach each step, we can better plan the coping policies of the epidemic. Thus, the main strength of our study is to show a specific scenario in Brazil and to provide some information to plan future interventions based on the greater vulnerabilities.

## References

1. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, et al. Closing the Gap: Increases in Life Expectancy among Treated HIV-Positive Individuals in the United States and Canada. Okulicz JF, editor. PLoS ONE. 2013 Dec 18;8(12):e81355.
2. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. The Lancet. 2008 Jul;372(9635):293–9.
3. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. JAMA. 2016 Jul 12;316(2):171.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. 2013;
5. UNAIDS. 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. 2014; Available from: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/90-90-90\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf)
6. UNAIDS. RS e 14 prefeituras gaúchas assinam a Declaração de Paris, comprometendo-se com as metas 90-90-90 pelo fim da epidemia de AIDS até 2030 [Internet]. Available from: <http://unaids.org.br/2015/12/rs-e-15-prefeituras-gauchas-assinam-a-declaracao-de-paris-comprometendo-se-com-as-metas-90-90-90-pelo-fim-da-epidemia-de-aids-ate-2030/>
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico HIV/Aids. 2014;
8. Teixeira TR de A, Gracie R, Malta MS, Bastos FI. Social geography of AIDS in Brazil: identifying patterns of regional inequalities. Cad Saúde Pública. 2014 Feb;30(2):259–71.

9. Brasil.Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico HIV/Aids. 2016;
10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Alvorada. Infográficos: evolução populacional e pirâmide etária. [Internet]. [cited 2016 Dec 15]. Available from: <http://www.cidades.ibge.gov.br/painel/populacao.php?lang=&codmun=430060&search=rio-grande-do-sul|alvorada|infogr%EFicos:-evolu%E7%E3o-populacional-e-pir%E2mide-et%E1ria>
11. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento no Brasil. Ranking IDHM Municípios 2010 [Internet]. [cited 2017 Jun 8]. Available from: <http://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0/rankings/idhm-municipios-2010.html>
12. Brasil.Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico HIV/Aids. 2015;
13. Supervie V, Marty L, Lacombe J-M, Dray-Spira R, Costagliola D, FHDH-ANRS CO4 study group. Looking Beyond the Cascade of HIV Care to End the AIDS Epidemic: Estimation of the Time Interval From HIV Infection to Viral Suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2016 Nov 1;73(3):348–55.
14. Hall HI, Tang T, Johnson AS, Espinoza L, Harris N, McCray E. Timing of Linkage to Care After HIV Diagnosis and Time to Viral Suppression: *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Jun;72(2):e57–60.
15. Gardner EM, McLees MP, Steiner JF, Del Rio C, Burman WJ. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 Mar 15;52(6):793–800.
16. Miranda AE, Pereira GFM, Araujo MAL, Silveira MF da, Tavares LDL, Silva LCF da, et al. Avaliação da cascata de cuidado na prevenção da transmissão vertical do HIV no Brasil. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2016 [cited 2017 Sep

- 2];32(9). Available from:  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2016000905008&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016000905008&lng=pt&tlng=pt)
17. de Oliveira LCM, dos Anjos MGT, Macedo Mustafé R, Sebastião Borges A. Alcohol consumption and associated factors among HIV/AIDS patients. *Braz J Infect Dis*. 2016 May;20(3):320–1.
18. Batista J d’Arc L, Albuquerque M de FPM de, Santos ML, Miranda-Filho D de B, Lacerda HR, Maruza M, et al. ASSOCIATION BETWEEN SMOKING, CRACK COCAINE ABUSE AND THE DISCONTINUATION OF COMBINATION ANTIRETROVIRAL THERAPY IN RECIFE, PERNAMBUCO, BRAZIL. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2014 Apr;56(2):127–32.
19. UNODC. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report. 2016; Available from:  
[http://www.unodc.org/doc/wdr2016/WORLD\\_DRUG\\_REPORT\\_2016\\_web.pdf](http://www.unodc.org/doc/wdr2016/WORLD_DRUG_REPORT_2016_web.pdf)
20. Holtzman CW, Shea JA, Glanz K, Jacobs LM, Gross R, Hines J, et al. Mapping patient-identified barriers and facilitators to retention in HIV care and antiretroviral therapy adherence to Andersen’s Behavioral Model. *AIDS Care*. 2015 Jul 3;27(7):817–28.
21. Monteiro S, Villela W, Fraga L, Soares P, Pinho A. The dynamics of the production of AIDS-related stigma among pregnant women living with HIV/AIDS in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2016 [cited 2017 Sep 2];32(12). Available from:  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2016001205001&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016001205001&lng=en&tlng=en)
22. Maughan-Brown B. Stigma rises despite antiretroviral roll-out: A longitudinal analysis in South Africa. *Soc Sci Med*. 2010 Feb;70(3):368–74.

**Table 1** HIV estimated prevalence in Brazil and Alvorada (overall and by sex) and number of people in each step of the ideal cascade HIV care in Brazil and in Alvorada, for the year of 2014.

	Brasil			Alvorada		
	Overall	Men	Women	Overall	Men	Women
HIV estimated prevalence (%)	0,39	0,50	0,28	1,37	1,49	1,25
Number of PLWHA	781041	488672	291026	2721	1448	1284
Diagnosed	702937	439805	261924	2448	1303	1155
On ART	632643	395825	235731	2204	1173	1040
VL suppressed (<50 copies/mL)	569379	356242	212158	1983	1055	936

**Table 2** Estimated times in days (median and interquartile range) between stages of the continuum of HIV care, from diagnosis to viral suppression, overall, by sex and by chemical dependency history.

	N (%)	Time from HIV diagnosis to entry HIV care			Time from care entry to cART initiation			Time from cART initiation to viral suppression (CV < 50)			Time from HIV diagnosis to viral suppression (CV < 50)		
		N = 739			N = 717			N = 607			N = 754		
		Median	IQR	p*	Median	95% CI	p*	Median	95% CI	p*	Median	95% CI	p*
Overall	754	38	13-95		61	53.4-68.6		226	202.4-249.6		713	569.7-856.3	
Sex													
Men	369 (48.9)	36	14-84.5		63	54.4-71.5		225	197.5-252.5		636	435.1-836.9	
Women	385 (51.1)	41	12-106	0.601	52	42.4-61.6	0.794	230	182.3-277.6	0.504	775	515.9-1034.0	0.571
Pregnant	88 (22.9)	31	4.8-76		0	**		338	84.7-591.2		636	0-1567.4	
Non-pregnant	297 (71.1)	42	16-121	0.005	91	64.5-117.4	<0.001	223	173.3-272.7	0.112	818	575.1-1060.8	0.758
Chemical dependency													
No	676 (89.7)	37	14-92.5		58	50.7-65.3		221	197-245		609	569.7-856.3	
Yes	78 (10.3)	45.5	10.7-238.5	0.358	168	39.8-296.2	0.076	1213	0-2603.6	0.002	**	**	<0.001

\* Associated to log-rank test

\*\* Could not be estimated



## 8 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A epidemia de HIV/aids no estado do Rio Grande do Sul é diferente do resto do Brasil, principalmente se consideramos a região metropolitana de Porto Alegre. Alvorada é um município muito vulnerável da região metropolitana de Porto Alegre que já foi considerado a “capital nacional do HIV”, por apresentar a maior taxa de detecção de Aids do país, em 2011. A Coorte de Alvorada surge da ideia de tentar conhecer melhor a epidemia de aids na cidade e tentar compreender suas possíveis causas.

A descrição da coorte e análise de correspondência demonstradas no primeiro artigo possibilitam pensar em alguns perfis específicos de pacientes do serviço. Os pacientes com CD4 inicial abaixo de 50 são caracterizados pela dependência química, uso de crack e falta de informações sobre coinfeções, sugerindo baixa adesão à realização dos exames solicitados. O diagnóstico no pré-natal e a gestação são associados a CD4 inicial acima de 500, sugerindo que uma gestação pode favorecer um diagnóstico mais precoce. Esses perfis não são conclusivos, mas podem guiar análises futuras.

De acordo com as nossas estimativas demonstradas no segundo artigo, a prevalência de HIV/aids é mais de 3 vezes maior em Alvorada do que no Brasil. Há uma diferença de sexo importante e as mulheres são proporcionalmente mais afetadas em Alvorada do que no Brasil, com uma prevalência estimada de 1,25%. A estimativa de prevalência nos homens é de 1,49%, sugerindo uma epidemia generalizada no município. Para as nossas análises de prevalências, foram usadas estimativas nacionais e adotados pressupostos de que a população brasileira permaneceu estável nos últimos anos em relação à distribuição de sexo e idade. No entanto, como o número de PVHA é pequeno em relação à população em geral, acreditamos que essas premissas não comprometem substancialmente nossas estimativas. Além disso, nossas estimativas são compatíveis com a realidade do SAE de Alvorada, como demonstram os dados da coorte.

É sabido que dados clínicos observacionais tem algumas limitações metodológicas (OVERHAGE; OVERHAGE, 2013). Além disso, variáveis

importantes como cor da pele e renda não foram coletadas por não estarem disponíveis nos prontuários. Mesmo assim, nós consideramos os resultados relevantes, principalmente se considerarmos que muitos dos dados usados nas análises aqui apresentadas são objetivos e de fácil registro em prontuário, como datas de consultas, resultados de exames de carga viral do HIV, datas de exames.

A cascata do cuidado do HIV é uma excelente ferramenta de monitoramento da epidemia de HIV/aids. Em países continentais como o Brasil, com uma epidemia heterogênea, a aplicação local da cascata pode auxiliar os gestores na tomada de decisões. Entretanto, a cascata apresenta dados transversais, sem descrever o tempo necessário para alcançar cada uma das suas etapas. O fato de PVHA com carga viral indetectável não transmitirem o vírus tem uma relevância cada vez maior como medida preventiva no controle da epidemia. Entender porque algumas PVHA não conseguem alcançar a supressão viral é muito importante para traçarmos as estratégias de controle da epidemia no país. Neste sentido, conhecer os tempos necessários para atingir cada etapa da cascata e a supressão viral em diversos subgrupos de PVHA pode nortear futuras pesquisas em subgrupos específicos de PVHA. Os dados da coorte mostram que entre os dependentes químicos, o tempo para atingir a supressão viral é significativamente maior do que naqueles sem história de dependência química. Apesar das limitações nas análises, provavelmente causadas pelo tamanho pequeno da amostra, a magnitude do dado dever ser considerada.

A coorte histórica baseada em revisão de prontuários apresenta limitações. Nossas estimativas de tempo estão sujeitas a dados faltantes que podem interferir na análise dos intervalos de tempo. No entanto, a Alvorada é o único serviço de atendimento ao HIV em uma cidade que faz parte de um cenário específico da epidemia de HIV no Brasil, então nossos dados são a informação mais valiosa disponível sobre a epidemia no município. Além disso, os resultados obtidos e o potencial dos dados da coorte nos estimulam a seguir as análises.

## **9 ANEXOS**

### **A. Aprovação pelo Comitê da Ética em Pesquisa**

## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Características sócio-demográficas e clínicas das pessoas vivendo com HIV/Aids em Alvorada/RS

**Pesquisador:** Daniela Riva Knauth

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 44250115.0.0000.5347

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.123.662

**Data da Relatoria:** 02/07/2015

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo de coorte retrospectivo de pacientes com diagnóstico de HIV/aids e que realizaram algum acompanhamento no serviço especializado da cidade de Alvorada.

Participantes serão pacientes com diagnóstico de HIV/aids que tiveram pelo menos uma consulta no Serviço de Atenção Especializada (SAESAE) de Alvorada. Como critério de inclusão todos os pacientes com HIV/aids, desde o início do serviço, ano 2000 até 31/12/2014. É estimado um número 2200 pacientes cadastrados no serviço, 562 de abandono ou transferência e aproximadamente 280 óbitos.

A coleta de dados será a partir da revisão de prontuários físicos no SAE Alvorada.

Protocolo de coleta de dados prevê 4 blocos:

bloco 1 -variáveis sociodemográficas

bloco 2 - variáveis consideradas do baseline: data de primeira consulta, data do diagnóstico e do exame anti-HIV, o motivo da testagem para o HIV, provável mecanismo de transmissão, uso prévio de terapia antirretroviral (TARV), CD4 e CV HIV iniciais, sorologias, histórico de TB.

bloco 3 – dados de cada consulta do paciente na unidade

bloco 4 – variáveis para avaliar status clínico, adesão ao tratamento, supressão viral, abandono de acompanhamento e óbito.

**Endereço:** Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro

**Bairro:** Farroupilha

**CEP:** 90.040-060

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3308-3738

**Fax:** (51)3308-4085

**E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br

Continuação do Parecer: 1.123.662

bloco 5 - variáveis referentes ao episódio de tuberculose

Os dados adicionais de pacientes portadores de tuberculose que foram encaminhados para o serviço de referência terciário em tuberculose, o Hospital Sanatório Partenon em Porto Alegre, poderão ser buscados nesse serviço" serão coletados por telefone e neste caso será solicitado o "consentimento verbal, sendo o mesmo o registrado em áudio (apêndice 2)".Para dados coletas na consulta no serviço "será solicitada a assinatura do TCLE"

Análise será descritiva serão utilizados frequências e percentuais, médias e medianas. Para associações "entre tempo desde o diagnóstico até o óbito serão utilizados métodos para análise de sobrevivência como Kaplan-Meier e Modelo de Cox." "Comparações de médias serão realizadas por meio de teste t ou métodos não paramétricos de acordo com o comportamento da variável. Para modelagem de desfechos dicotômicos será utilizada regressão logística ou regressão de Poisson com variância robusta. Os programas estatísticos utilizados serão SPSS versão 18 e SAS versão 9.4."

#### **Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:** Avaliar as pessoas vivendo com HIV e aids (PVHA) em relação ao momento do diagnóstico, evolução clínica e sobrevida e a coinfeção de HIV-TB no município de Alvorada.

**Objetivos Secundários:**

"Descrever o perfil clínico das PVHA em acompanhamento no SAE Alvorada.

Avaliar o motivo do diagnóstico de HIV e a contagem dos linfócitos T CD4+ (CD4) no momento do diagnóstico, como marcador de evolução da doença, atraso no diagnóstico e piora de prognóstico.

Avaliar a incidência de infecções oportunistas (IO) entre os pacientes em acompanhamento para HIV/aids no SAE Alvorada.

Avaliar as internações hospitalares das PVHA e em acompanhamento no SAE Alvorada. Avaliar associação entre a carga viral do HIV (CV HIV) e o CD4 ao longo do tempo com infecções oportunistas, TB e óbito em PVHA.

Avaliar os esquemas de antirretrovirais e a taxa de abandono do tratamento em PVHA

Avaliar a taxa de mortalidade entre os pacientes em acompanhamento para HIV/aids no SAE.

Avaliar a incidência de tuberculose entre os pacientes em acompanhamento para HIV/aids no SAE.

Avaliar a taxa de abandono e tempo até o abandono do tratamento de tuberculose. Avaliar a taxa de resistência ao tratamento da tuberculose.

**Endereço:** Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro

**Bairro:** Farroupilha

**CEP:** 90.040-060

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3308-3738

**Fax:** (51)3308-4085

**E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br

Continuação do Parecer: 1.123.662

Avaliar recidiva de tuberculose em PVHA.

Avaliar densidade habitacional, renda, escolaridade, raça e índice de massa corpórea nos pacientes com tuberculose.

Avaliar a distribuição espacial de PVHA e tuberculose no município de Alvorada. Avaliar a taxa de mortalidade específica por tuberculose nas PVHA em Alvorada.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O pesquisador destaca o risco de publicização do diagnóstico de infecção pelo HIV pela manipulação do prontuário para “minimizar este risco, todos os pesquisadores envolvidos serão treinados e assinarão um termo de compromisso sobre o sigilo das informações coletadas”. Os participantes serão identificados por código, no banco de dados e quando forem contatados para completar informações será assegurado um “local privativo, seja por telefone ou no próprio serviço”.

Os benefícios previstos não são direto aos participantes do estudo, entretanto poderão contribuir no “planejamento e intervenção em saúde em PVHA, principalmente no município de Alvorada”, além de “possibilitar uma melhor compreensão de quem são as pessoas vivendo com HIV/aids, do momento do diagnóstico dessas pessoas e do acesso e vínculo aos serviços de saúde.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto trata de temática de relevância científica para o campo da saúde, o HIV é contextualiza no âmbito mundial, no Brasil e no Rio Grande do Sul, sendo destacado a região metropolitana de Porto Alegre, a qual apresenta maiores taxas de detecção e mortalidade do país. Os procedimentos metodológicos estão adequadamente descritos e os instrumentos de coleta de dados são apropriados aos objetivos do estudo.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Encontram-se em anexo o Termo de Anuência do responsável do Serviço de Tisiologia, do Serviço de Vigilância Epidemiológica e Serviço de DST/Aids da Secretaria de Saúde de Alvorada, bem como o Instrumento de coleta de dados.

Pesquisadora apresenta dois Termo de Consentimento Livre e Esclarecido um oral que será lido por telefone quando entrar em contato com o participante e outro para ser apresentado para o participante assinar. Nos TCLE não são mencionados riscos e benefícios. O Termo de

**Endereço:** Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro

**Bairro:** Farroupilha

**CEP:** 90.040-060

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3308-3738

**Fax:** (51)3308-4085

**E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br

Continuação do Parecer: 1.123.662

Responsabilidade para Uso de  
Dados deve ser inserido ao projeto.

**Recomendações:**

A pesquisadora encaminhou carta descrevendo todas as alterações, os riscos e benefícios que foram inseridos no projeto e nos TCLE, adequação do cronograma e também foi anexado o Termo de Responsabilidade para o Uso de Dados.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Recomenda-se aprovação.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Aprovado.

PORTO ALEGRE, 25 de Junho de 2015

---

**Assinado por:**  
**MARIA DA GRAÇA CORSO DA MOTTA**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro

**Bairro:** Farroupilha

**CEP:** 90.040-060

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3308-3738

**Fax:** (51)3308-4085

**E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br

## **B. Instrumento de coleta de dados: questionário**



Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
PPG Epidemiologia

Características Sociodemográficas e Clínicas das Pessoas Vivendo com HIV e aids em Alvorada

Alunas: Maria Teresa Tsukazan & Patrícia Fisch

Orientadores: Álvaro Vigo & Daniela Knauth

**Instrumento de coleta - versão 09**

**BLOCO ZERO: IDENTIFICAÇÃO DA COELTA**

COLETADOR	coletado	(1) CASSIANA	
		(2) MARIA TERESA	
		(3) PATRICIA	
		(4) OUTRO)	
DATA DA COLETA	data_col		

**BLOCO 1: IDENTIFICAÇÃO/ DADOS DEMOGRÁFICOS**

ID	id		
PRONTUÁRIO	prontuar		
Data de nascimento	data_nas		
Sexo ao nascimento	sexo	(1) MASCULINO	
		(2) FEMININO	
		(9) IGNORADO	
Gênero	genero	(1) FEMININO	
		(2) MASCULINO	
		(9) IGNORADO	
Situação conjugal	sit_conj	(1) SOLTEIRO/SEM PARCEIRO	
		(2) CASADO	
		(3) COM PARCEIRO FIXO (NAMORANDO)	
		(4) MORANDO JUNTO	
		(5) VIÚVO	
		(6) IGONRADO	
Escolaridade	escolari	(1) ANALFABETO	
		(2) DE 0 A 4 ANOS	
		(3) DE 5 A 8 ANOS (ENSINO FUNDAMENTAL)	
		(4) DE 9 A 11 ANOS (ENSINO MÉDIO)	
		(5) MAIS DE 11 ANOS	
		(9) IGNORADO	
Profissão	profissa		
Endereço	endereco		
Bairro	bairro		
Tipo de paciente	tipo_pac	(1) NOVO	
		(2) TRANSFERÊNCIA	
		(3) OUTRO	
		(9) IGNORADO	

BLOCO 2: BASELINE			
Data primeira consulta	data_con		
Data diagnóstico	data_dia	(quando o paciente descobriu o HIV)	
Data anti-HIV	data_hiv	(data do exame anti-HIV)	
Método anti-HIV	metodo_h	(1) SOROLÓGICO (2) TESTE RÁPIDO (9) IGNORADO	
Motivo do teste	motivo_t	(1) DEMANDA ESPONTÂNEA (2) PARCEIRO REAGENTE (3) FICOU DOENTE (NÃO TUBERCULOSE) (4) FICOU DOENTE (TUBERCULOSE) (5) PRÉ NATAL (6) ROTINA UBS (7) OUTRO (99) IGNORADO	
Provável transmissão	transmis	(1) HETEROSSEXUAL (2) HOMOSSEXUAL (3) UDI (4) TRANSMISSÃO VERTICAL (99) IGNORADO	
Está grávida na 1a. Consult	gestacao	(1) SIM (2) NÃO (3) NÃO SE APLICA (9) IGNORADO	
Tem CD4+ prévio?	coleta_c	(1) SIM (2) NÃO (3) NÃO SE APLICA (9) IGNORADO	
Valor do CD4 inicial	cd4_1		
Data do CD4 inicial	data_cd4		
Tem CV prévio?	v24_	(1) SIM (2) NÃO (3) NÃO SE APLICA (9) IGNORADO	
Valor da CV inicial	cv_1		
Data da CV inicial	data_cv		
Já usou TARV antes?	historia	(1) SIM (2) NÃO (9) IGNORADO	
Quantos esquemas TARV já	quant_ta		
TARV esquema 1		qual ARV data início data término	***

TARV esquema 2		qual ARV	***
		data início	
		data término	
TARV esquema 3		qual ARV	***
		data início	
		data término	
TARV esquema 4		qual ARV	***
		data início	
		data término	
TARV esquema 5		qual ARV	***
		data início	
		data término	
TARV esquema 6		qual ARV	***
		data início	
		data término	
*** Lista de ARVs			
AZT ou ZDV (zidovudina)		EFZ (efavirenz)	IDV (indinavir)
d4T (estavudina)		NVP (nevirapina)	SQV (saquinavir)
3TC (lamivudina)		ETC (emtricitabina)	RTV (ritonavir)
ddl (didanosina)			NFV (nelfivir)
ddC (zalcitabina)		T20 (enfuvirtida ou fuseon)	LPV (lopinavir)
ABC (abacavir)		RTG (raltegravir)	ATV (atazanavir)
TDF (tenofovir)		DTG (dolutegravir)	DRV (darunavir)
Biovir (AZT + 3TC)			TPV (tipranavir)
		Maraviroc	Kaletra (LPV/RTV)
		Vicriviroc	
Sorologias de base (coletar o primeiro exame disponível)			
anti-HCV	anti_hcv	(1) REAGENTE	
		(2) NÃO REAGENTE	
		(3) INDETERMINADO	
		(4) NÃO REALIZADO	
		(9) IGNORADO	
Data anti-HCV	data_hcv		
HBsAg	hbsag	(1) REAGENTE	
		(2) NÃO REAGENTE	
		(3) INDETERMINADO	
		(4) NÃO REALIZADO	
		(9) IGNORADO	
Data HBsAg	data_hbs		
Anti-HBs	anti_hbs	(1) REAGENTE	
		(2) NÃO REAGENTE	
		(3) INDETERMINADO	
		(4) NÃO REALIZADO	
		(9) IGNORADO	
Data Anti-HBs	data_ant		
Anti-HBc total	anti_hbc	(1) REAGENTE	
		(2) NÃO REAGENTE	

			(3) INDETERMINADO	
			(4) NÃO REALIZADO	
			(9) IGNORADO	
Data do Anti-HBc	v75_			
HBeAg	hbeag		(1) REAGENTE	
			(2) NÃO REAGENTE	
			(3) INDETERMINADO	
			(4) NÃO REALIZADO	
			(9) IGNORADO	
Data HBeAg	data_hbe			
Anti-HBe	anti_hbe		(1) REAGENTE	
			(2) NÃO REAGENTE	
			(3) INDETERMINADO	
			(4) NÃO REALIZADO	
			(9) IGNORADO	
Data Anti-Hbe	v79_			
Tem VDRL?	vdrl		(1) REAGENTE	
			(2) NÃO REAGENTE	
			(3) INDETERMINADO	
			(4) NÃO REALIZADO	
			(9) IGNORADO	
Titulação do VDRL	vdrl_tit			
Data do VDRL	data_vdr			
Apresenta comorbidades?	comorbid		(1) SIM	
			(2) NÃO	
			(3) IGNORADO	
Qual?	qual_c1		(1) HAS	
	qual_c2		(2) DM	
	qual_c3		(3) DEPRESSÃO	
	qual_c4		(4) CARDIOPATIA ISQUÊMICA	
	qual_c5		(5) DEPENDÊNCIA QUÍMICA	
	qual_c6		(6) OUTRA	
Qual outra?	outra_co			
Já teve tuberculose?	tb_passa		(1) SIM	
			(2) NÃO	
			(3) NÃO SABE	
Se TB sim, quando?	ano_tb		data da TB	(** pode ser apenas o ano)

Fez tratamento para TB	tto_tb	(1) SIM (2) NÃO (3) IGNORADO	
Encerramento tratamento T desfecho		(1) CURA (2) ABANDONO (3) FALÊNCIA (4) IGNORADO	
TABAGISMO	tabagism	(1) SIM, ATUAL (2) SIM, EM ABSTINÊNCIA (3) NÃO, NUNCA FUMO (4) IGNORADO	
ETILISMO	alool	(1) SIM, EVENTUAL (2) SIM, ATUAL FREQUENTE (3) SIM, EM ABSTINÊNCIA (4) NÃO, NUNCA USOU ÁLCOOL (5) IGNORADO	
DROGAS INJETÁVEIS	udi1 udi2	(1) SIM, ATUAL (2) SIM, EM ABSTINÊNCIA (3) SÓ COCAÍNA INALATÓRIA (4) HISTÓRICO DE MACONHA (5) NUNCA USOU UDI (6) IGNORADO	
CRACK	crack	(1) SIM, ATUAL (2) SIM, EM ABSTINÊNCIA (3) NÃO, NUNCA USOU CRACK (4) IGNORADO	
<b>BLOCO 3: SEGUIMENTO</b>			
****Coletar informações a cada consulta marcada			
***** Consultas marcadas em que o paciente não comparece são registradas no prontuário			
Adicionar nova consulta?	consultaXX	(1) SIM (2) NÃO (3) NÃO SE APLICA	
Data da consulta	dataXX		
Compareceu à consulta	comparecXX	(1) SIM (2) NÃO (9) IGNORADO	
Motivo da consulta	motivo_cXX	(1) ROTINA (2) INTERCORRÊNCIA CLÍNICA (3) ALTA HOSPITALAR (4) GESTAÇÃO (5) ATESTADOS (6) PARAEFEITOS DOS ARV	

Status clínico	status_cXX	(1) ASSINTOMÁTICO (2) COMORBIDADE/OUTRAS QUEIXAS (3) COMPLICAÇÕES HIV (4) OUTRO (5) ALERGIA/EFEITO COLATERAL DOS ARV	
Qual outros status clínico?	outros_stXX		
Está grávida?	gestanteXX	(1) SIM (2) NÃO (3) NÃO SE APLICA (4) IGNORADO	
Coletou CD4?	colcd4_XX	(1) SIM (2) NÃO (3) NÃO SE APLICA (4) IGNORADO	
Qual o valor do CD4?	cd4_XX		
Data de coleta do CD4	datacd4_XX		
Coletou CV?	colcv_XX	(1) SIM (2) NÃO (3) NÃO SE APLICA (4) IGNORADO	
Qual o valor do CD4?	cv_XX		
Data de coleta do CD4	datacv_XX		
Tem ARV prescritos?	tarv_presXX	(1) SIM (2) NÃO (3) NÃO SE APLICA (4) IGNORADO	
Qual esquema ARV prescrit	tarv_XX1	(1) AZT	(13) RTG
	tarv_XX2	(2) D4T	(14) DTG
	tarv_XX3	(3) 3TC	(15) IDV
	tarv_XX4	(4) ddl	(16) SQV
	tarv_XX5	(5) ddC	(17) RTV
	tarv_XX6	(6) ABC	(18) NFV
	tarv_XX7	(7) TDF	(19) LPV/R
		(8) EFZ	(20) ATV
	(9) NVP	(21) DRV	
	(10) ETC	(22) TPV	
	(11) ETV	(23) MARAVIROC	
	(12) T20	(24) VICRIVIROC	
Está usando TARV?	tarv_adeXX	(1) SIM, REGULAR (2) IRREGULAR (3) NÃO, ABANDONOU (4) NÃO SE APLICA	

		(5) IGNORADO	
Vai trocar TARV nessa con:	troca_tarvXX	(1) SIM (2) NÃO (3) NÃO SE APLICA (4) IGNORADO	
Qual o motivo da troca da T	motivo_trocaXX	(1) FALHA VIROLÓGICA (2) INTOLERÂNCIA (3) GESTAÇÃO (4) INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA (5) AJUSTE POSOLOGIA (6) TUBERCULOSE (7) OUTRO (8) IGNORADO	
Qual outro motivo para troc	outro_trocaXX		
Vai começar TARV nessa cc	comec_tarvXX	(1) SIM (2) NÃO (3) IGNORADO	
Qual esquema ARV vai com	tarv_cXX_1	(1) AZT	(13) LPV/R
	tarv_cXX_2	(2) 3TC	(14) RTV
	tarv_cXX_3	(3) FTC	(15) SQV
	tarv_cXX_4	(4) TDF	(16) IDV
	tarv_cXX_5	(5) ddl	(17) FPV
	tarv_cXX_6	(6) d4T	(18) DRV
	tarv_cXX_7	(7) ABC	(19) TPV
	tarv_cXX_8	(8) ddC	(20) RTG
	tarv_cXX_9	(9) NVP	(21) DTG
	tarv_cXX_10	(10) EFZ	(22) T20
		(11) ETV	(23) MARAVIROQUE
		(12) ATV	(24) NFV
Tem alguma Infecções Oport	tem_io_XX	(1) SIM (2) NÃO (3) NÃO SE APLICA (4) IGNORADO	
Se IO, qual?	ioXX_1	(1) PNEUMOCISTOSE	
	ioXX_2	(2) TOXOPLASMOSE SNC	
	ioXX_3	(3) CRIPTOCOSE	
	ioXX_4	(4) CANDIDÍASE OROESOFÁGICA	
	ioXX_5	(5) CITOMEGALOVIROSE	
	ioXX_6	(6) COMPLEXO MYCOBACTERIUM AVIUM	
	ioXX_7	(7) OUTRA	
	ioXX_8	(8) IGNORADO	
Está com tuberculose?	tb_XX	(1) SIM (2) NÃO (3) EM INVESTIGAÇÃO	

		(4) IGNORADO	
Foi hospitalizado?	internaXX	(1) SIM, POR IO (2) SIM, POR OUTRO MOTIVO (3) NÃO (4) IGNORADO (5) SIM, PARA GANHAR BEBÊ	
Fez genotipagem para o HIV	genotipaXX	(1) SIM (2) NÃO (3) NÃO SE APLICA (4) IGNORADO	
Se genotipagem, qual subtipo	subtipoXX		
<b>BLOCO 4: ENCERRAMENTO</b>			
Está em acompanhamento	acompanh	(1) SIM, REGULAR (2) NÃO, SEM CONSULTAR HÁ MAIS DE UMA NO (3) NÃO, SEM CONSULTAR HÁ MAIS DE 2 ANOS (4) PEDIU TRANSFERÊNCIA PARA OUTRO SERVIÇO (5) IGNORADO	
Tem registro de óbito?	obito	(1) SIM (2) NÃO, ESTÁ VIVO (3) IGNORADO	
Data do óbito	data_obi		
Qual a causa do óbito?	causa_ob	(1) CAUSA RELACIONADA AO HIV (MAS NÃO TBC) (2) TUBERCULOSE (3) ÓBITO NÃO RELACIONADO AO HIV (4) IGNORADO	
Qual a causa do óbito se não relacionada ao HIV	obito_na		
<b>BLOCO 5: TUBERCULOSE</b>			
Já esteve preso		(1) SIM (2) NÃO (9) IGNORADO	
Data diagnóstico			
Tempo de início dos sintomas (em semanas)			
Iniciou tratamento		(1) SIM (2) NÃO (9) IGNORADO	
Data do início do tratamento			
Forma		(1) PULMONAR (2) EXTRAPULMONAR	



		(3) AMBAS	
		(9) IGNORADO	
Se extrapulmonar, qual?		(1) MILIAR	
		(2) GANGLIONAR PERIFÉRICA	
		(3) PLEURAL	
		(4) ÓSSEA	
		(5) GENITOURINÁRIA	
		(6) SNC	
		(7) CUTÂNEA	
		(8) OUTRA	QUAL?
		(9) IGNORADO	
Coletou escarro		(1) SIM	
		(2) NÃO	
		(9) IGNORADO	
Fez exame Biol Molec (XpertMTbRif)		(1) SIM	
		(2) NÃO	
		(9) IGNORADO	
Resultado XpertMTbRif		(1) NÃO DETECTADO	
		(2) DETECTADO SENSIVEL RIF	
		(3) DETECTADO RESISTENTE RIF	
		(4) INCONCLUSIVO	
		(9) IGNORADO	
Resulta pesquisa BAAR escarro (AMOSTRA 1)		(1) POSITIVO	
		(2) NEGATIVO	
		(3) INADEQUADO	
		(9) IGNORADO	
Resulta pesquisa BAAR escarro (AMOSTRA 2)		(1) POSITIVO	
		(2) NEGATIVO	
		(3) INADEQUADO	
		(9) IGNORADO	
Coletou cultura para Mycobactéria?		(1) SIM	
		(2) NÃO	
		(9) IGNORADO	
Qual espécime clínico?		(1) ESCARRO	
		(2) LAVADO BRONQUICO OU BRONCOALVEOLAR	
		(3) LÍQUIDO PLEURAL	
		(4) SANGUE	
		(5) LÍQUOR	
		(6) LINFONODO	
		(7) URINA	
		(8) OUTRO	** Lista de fármacos TB
		(9) IGNORADO	Rifampicina (R)
Resultado da cultura		(1) POSITIVO	Isoniazida (H)
		(2) NEGATIVO	Pirazinamida (Z)
		(3) EM ANDAMENTO	Etambutol (E)
		(4) NÃO REALIZADO	Estreptomicina (S)
		(9) IGNORADO	Etionamida (Et)
Identificada espécie, qual?			Ofloxacina (Ofx)
Realizado TSA		(1) SIM	Terizidona(Trd)
		(2) NÃO	Clofazimina (Cfz)
		(9) IGNORADO	Amicacina (Am)
Identificada resistência?		(1) SIM	Kanamicina (Km)

		(2) NÃO	Capreomicina (Cp)
		(9) IGNORADO	Levofloxacino (Lfx)
	Se resistência, a qual(is) fármaco(s)?	**** Lista de fármacos TB	Moxifloxacino (Mfx)
	Fez DOTS?	(1) SIM	Ciprofloxacino (Cfx)
	DOTS	(2) NÃO	Acido
		(9) IGNORADO	paraminossalicílico (PAS)
	Data término tratamento		
	Encaminhado ao HSP?	(1) SIM	
		(2) NÃO	
		(9) IGNORADO	
	Status do tratamento em 6 meses	(1) FINALIZADO	
		(2) ABANDONO	
		(3) TRANSFERÊNCIA	
		(4) IGNORADO	
	Se transferência, para onde?		
	Peso do paciente (em kg)		
	Altura do paciente (em cm)		

## **C. Certificado de tradução dos artigos**



# EDITORIAL

## CERTIFICATE

**Authors:**

Fisch, *et al.*

**Document title:**

Cohort Profile: The Alvorada Cohort of People  
Living with HIV/AIDS

**Date Issued:**

13th Sept 2017

Cambridge Proofreading LLC

This document certifies that the above manuscript was proofread and edited by Cambridge Proofreading Worldwide LLC.

This document certifies that the above manuscript was proofread and edited by Cambridge Proofreading Worldwide LLC. The document was edited for proper English language, grammar, punctuation, spelling, and overall style by one or more of our academic editors. The editor endeavoured to ensure that the author's intended meaning was not altered during the review. All amendments were tracked with the Microsoft Word 'Track Changes' feature. Therefore, the authors had the option to reject or accept each change individually.

Kind regards,  
Cambridge Proofreading



Cambridge Proofreading Worldwide LLC is a registered company headquartered in Chicago, Illinois, USA with a global presence. All of our editors are native speakers from USA and the UK. Our Certificate of Good Standing can be found in the Illinois state business database by searching our name here.



# EDITORIAL

## CERTIFICATE

**Authors:**

Fisch, *et al.*

**Document title:**

The Cascade of HIV Care and Time  
Interval between Step

**Date Issued:**

13th Sept 2017

Cambridge Proofreading LLC

This document certifies that the above manuscript was proofread and edited by Cambridge Proofreading Worldwide LLC.

This document certifies that the above manuscript was proofread and edited by Cambridge Proofreading Worldwide LLC. The document was edited for proper English language, grammar, punctuation, spelling, and overall style by one or more of our academic editors. The editor endeavoured to ensure that the author's intended meaning was not altered during the review. All amendments were tracked with the Microsoft Word 'Track Changes' feature. Therefore, the authors had the option to reject or accept each change individually.

Kind regards,  
Cambridge Proofreading



Cambridge Proofreading Worldwide LLC is a registered company headquartered in Chicago, Illinois, USA with a global presence. All of our editors are native speakers from USA and the UK. Our Certificate of Good Standing can be found in the Illinois state business database by searching our name here.