

Universidade de Brasília
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

Mariana Veloso Meireles

**Fatores associados à resposta virológica inicial em pessoas
vivendo com HIV que iniciaram terapia antirretroviral em 2014-2015**

Brasília
2018

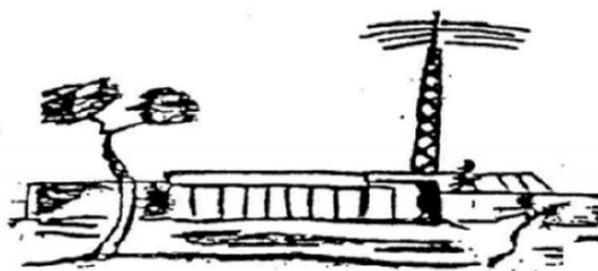
MARIANA VELOSO MEIRELES

Fatores associados à resposta virológica inicial em pessoas vivendo com HIV que iniciaram terapia antirretroviral em 2014-2015

Dissertação apresentada ao Núcleo de Medicina Tropical como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Medicina Tropical. Área de concentração: Epidemiologia

Orientadora: Prof. Dra. Elisabeth Carmen Duarte

Co-orientadora: Dra. Ana Roberta Pati Pascom



Brasília
2018

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

MM514f Meireles, Mariana Veloso
Fatores associados à resposta virológica inicial em
pessoas vivendo com HIV que iniciaram terapia
antirretroviral em 2014-2015 / Mariana Veloso Meireles;
orientador Elisabeth Carmen Duarte; co-orientador Ana
Roberta Pati Pascom. -- Brasília, 2018.
114 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Medicina Tropical) --
Universidade de Brasília, 2018.

1. HIV. 2. Terapia antirretroviral. 3. Carga Viral. 4.
Adesão. 5. Estudos de Coorte. I. Carmen Duarte, Elisabeth,
orient. II. Pati Pascom, Ana Roberta, co-orient. III. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra Elisabeth Carmen Duarte (Presidente)

Faculdade de Medicina – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Mauro Niskier Sanchez (membro efetivo)

Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade de Brasília

Dr. Paulo Roberto Borges de Souza Junior (membro efetivo)

Instituto de Informação e Comunicação Científica e Tecnológica - Fundação
Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro

Prof. Dr. Edgar Merchán Hamann (membro suplente)

Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade de Brasília

DATA DA DEFESA: 5 de março de 2018

“Sei também que, para os outros, esse vírus de science fiction só dá em gente maldita. Para esses, lembra Cazuza: ‘Vamos pedir piedade, Senhor, piedade para essa gente, careta e covarde!’. Mas para você, revelo humilde: o que importa é a Senhora Dona Vida, coberta de ouro e prata e sangue e musgo do tempo e creme Chantilly, às vezes e confetes de algum carnaval, descobrindo pouco a pouco seu rosto horrendo e deslumbrante. Precisamos suportar. E beijá-la na boca.”
(Caio Fernando Abreu, Última Carta Para Além dos Muros)

AGRADECIMENTOS

São muitos os que participaram desta etapa e aos quais gostaria de agradecer:

À Prof^a Dr^a Elisabeth Carmen Duarte, querida Beth, pelo acolhimento, carinho e todo o imenso aprendizado durante estes dois anos, seja nas nossas discussões sobre o projeto ou nas disciplinas que ministrou. Pela confiança depositada em mim, e por todo o apoio e incentivo para que eu alçasse novos voos. Por tantas palavras gentis, das quais espero estar à altura, e que me fizeram ter mais confiança – significam muito, sobretudo vindas de uma pessoa tão brilhante e especial!

Aos meus pais, pelo apoio incondicional, pela importância que sempre deram aos estudos e todas as possibilidades que me ofereceram. Pelo respeito às minhas escolhas, mesmo quando a vocês não pareciam as mais acertadas. À “mãe emprestada” Ade, pelo exemplo de alegria e doçura. Aos três, por todo o amor, pelos valores ensinados, por serem os principais formadores do meu caráter.

Às queridas companheiras do DIAHV: Ana, chefe-amiga, pela ajuda neste trabalho e por todo o aprendizado nos últimos anos – cresci tanto desde que comecei a trabalhar contigo! – e pelo apoio nesta e em todas as outras oportunidades de capacitação que busquei; Mai querida, pelo companheirismo e amizade, que presentão esse ministério me deu! A vocês e Ju, Fê, Rafa e Cla, pela deliciosa convivência e por aguentarem minha ansiedade, tagarelice e eventual mau-humor, em especial nos momentos mais tensos desse processo.

Ao Dr. Fábio Mesquita, sob cuja gestão comecei este mestrado, pelas oportunidades profissionais que muito contribuíram para que eu me apaixonasse de vez pela área do HIV. Ao Ronaldo Coelho, pela ajuda com as tantas dúvidas sobre o “todo poderoso”.

Aos professores do NMT com os quais tive o prazer de conviver, pelo aprendizado, e em especial ao prof. Walter Ramalho, pela ajuda neste

trabalho. À Lúcia, da secretaria do NMT, sempre prestativa e disposta a ajudar com quaisquer problemas e dúvidas.

À Cecília, Mara e Ju, minhas amadas assessoras oficiais de assuntos de língua inglesa, acadêmicos e de bom senso em geral, por toda a ajuda - nem sempre diretamente neste trabalho, mas em tantas outras coisitas afins. O que teria sido de mim sem vocês? À Cecília também pela grande amizade de vida, por poder contar sempre contigo e, como não, por compartilhar do gosto por áudios de whatsapp de cinco minutos. Há! Mara, my dear, tenho muito orgulho do que nós nos tornamos! A vocês duas por serem inspirações também no rolê acadêmico - inteligentes, comprometidas, determinadas e éticas. À Ju também pela preciosíssima dica, lá no comecinho: “procura a profª Beth pra te orientar, acho que você vai amar trabalhar com ela”. Dito e feito! E por ser “minha fã” – você também é “minha ídola”, coisinha!

Aos meus lindos pestinhas, Linus e Rita, por alegrarem minha vida!

À Anê, grande amiga e porto seguro nessa Brasília, pela presença, em tantos aspectos... os conselhos, o ouvido amigo, o alto astral, as renovadoras idas à chapada ou as incursões na night brasiliense. Por, mesmo quando exausta e às 23hs de um dia de semana, nunca ter recusado aquele “Amiga, vamo tomar uma cervejinha que hoje eu tô precisando!” Minha vida por aqui sem você seria uó!

Ao delicioso Veni, esse urso do coração enorme, e à doce Kaloni, também presentes que essa cidade me deu e que também acompanharam este processo; Raquela, MariS Freitas, VV, Rô, Mauro, Felipe, Tai e todos que de alguma forma fizeram minha vida no cerrado mais alegre nestes últimos anos. Ao João, melhor flatmate, pela companhia, pelas risadas, pela leveza do convívio e pela ajuda – amigo, ter você por perto nessa reta final foi mara!

Aos queridíssimos Davi, “meninas do Loyola” e todos os demais amigos e amigas de BH, que pela distância não estiveram tão presentes nesta etapa mas que sei que torcem sempre por mim – amo vocês e sou imensamente grata pela amizade e parceria!

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

Aids – Síndrome da imunodeficiência *adquirida* (do inglês *Acquired Immunodeficiency Syndrome*)

ARV – Antirretrovirais

CD4 – Linfócitos T CD4+

CV – Carga viral

DIAHV – Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), Aids e Hepatites Virais

HAART - Terapia antirretroviral de alta potência (do inglês *Highly active antiretroviral therapy*)

HIV – Vírus da imunodeficiência humana (do inglês *Human Immunodeficiency Virus*)

HSH – Homens que fazem sexo com homens

INNTR - Inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa

INTR - Inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa

IP – Inibidor de protease

IST – Infecção sexualmente transmissível

MS – Ministério da Saúde

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCDT-HIV – Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para o manejo da infecção pelo HIV em adultos

PVHA – Pessoas vivendo com HIV/aids

Siclom – Sistema de controle logístico de medicamentos antirretrovirais

SIM – Sistema de informação sobre mortalidade

Sinan – Sistema de informação de agravos de notificação

Siscel – Sistema de controle de exames laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos T CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV

UnaidS – Programa conjunto das Nações Unidas sobre HIV/aids

TARV – Terapia antirretroviral

TasP – Tratamento como prevenção (do inglês *Treatment as Prevention*)

UDM – Unidade dispensadora de medicamentos

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Distribuição dos adultos que iniciaram TARV em 2014-2015 segundo variáveis sociodemográficas, CD4 e CV basais (n=133.666)

Tabela 2: Distribuição dos adultos que iniciaram TARV em 2014-2015 segundo esquema de tratamento e adequação ao PCDT

Artigo:

Tabela 1: Características, ao início da TARV, dos 76,950 pacientes virgens de tratamento incluídos na análise e proporção de supressão viral (<200 cópias/mL)

Tabela 2: Resultados dos modelos de regressão logística univariados e multivariado para a não-supressão viral aos 6 meses de tratamento.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Evolução do CD4+ e Carga Viral na história natural da infecção por HIV não tratada.

Figura 2: Fluxograma da montagem do banco de trabalho

Figura 3: Distribuição dos adultos que iniciaram TARV em 2014-2015 entre o Siclom, Siscel e Sinan

Figura 4: Mapa dos municípios brasileiros com UDM e com PVHA que iniciaram TARV, em 2014-2015

Artigo:

Figura 1: Fluxograma da população de estudo

INDICE

| | |
|--|------------|
| 1. INTRODUÇÃO | 14 |
| 1.1 O VÍRUS E A HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO POR HIV..... | 14 |
| 1.2 EPIDEMIOLOGIA DO HIV/AIDS NO MUNDO E NO BRASIL..... | 15 |
| 1.3 A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (TARV) E O “TRATAMENTO COMO PREVENÇÃO” | 17 |
| 1.4 O SEGUIMENTO LABORATORIAL DOS INDIVÍDUOS EM TARV | 21 |
| 2. JUSTIFICATIVA | 24 |
| 3. OBJETIVOS..... | 26 |
| 3.1 GERAL..... | 26 |
| 3.2 ESPECÍFICOS | 26 |
| 4. MÉTODOS..... | 27 |
| 4.1 FONTES DE DADOS..... | 27 |
| 4.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO E DELINEAMENTO | 31 |
| 4.3 ASPECTOS ÉTICOS | 34 |
| 4.4 METODOLOGIA DA MONTAGEM DO BANCO DE TRABALHO, PERDAS E CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DA POPULAÇÃO DE ESTUDO..... | 34 |
| 5. RESULTADOS | 41 |
| 5.1 ANÁLISE DESCRITIVA | 41 |
| 5.2 ARTIGO | 46 |
| 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 78 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 85 |
| ANEXOS..... | 93 |
| APÊNDICE | 103 |

RESUMO

INTRODUÇÃO: Em 2013, foi implementado um novo protocolo para o manejo clínico das pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) no Brasil, no qual recomendou-se o início imediato da terapia antirretroviral (TARV) para todas as PVHA, independente da contagem de linfócitos T CD4+ ou estágio clínico. A carga viral (CV) circulante é o principal marcador utilizado para mensurar a resposta à TARV. Neste trabalho, os objetivos foram: i. descrever a coorte de PVHA adultas que iniciaram TARV em 2014-2015 e ii. identificar fatores - clínicos, sociodemográficos e relacionados ao tratamento - associados à resposta virológica inicial nestes indivíduos. **MÉTODOS:** Dados de quatro sistemas de informação foram combinados para reconstruir a coorte histórica dos pacientes da população de estudo. Na primeira parte do trabalho descreve-se o perfil de todas as PVHA adultas (15+ anos) e na segunda é avaliada a supressão viral inicial e seus fatores associados, apenas para as PVHA que fazem seguimento laboratorial no Sistema Único de Saúde (SUS). Modelos de regressão logística não-condicional foram utilizados para avaliar fatores associados à probabilidade de não se alcançar a supressão viral (SV), definida como uma mensuração de CV > 200 cópias/mL ou óbito por aids registrados em 180±90 do início da TARV. **RESULTADOS:** Foram identificadas 133.666 PVHA adultas que iniciaram TARV no Brasil no período de estudo. Estas eram, em sua maioria, do sexo masculino (68,0%), com 20 a 39 anos de idade (63,8%, mediana de 34 anos). A mediana de CD4 basal observada foi 379 (Q1 190 – Q3 561) células/μL. Um total de 76.950 PVHA (57,6%) tiveram seguimento laboratorial no SUS e, destas, 85,2% alcançaram

SV. Na análise múltipla, tiveram maiores chances de não-SV as PVHA com: contagens mais baixas de CD4+ e mais altas de CV ao início da terapia, idade mais jovem, categorias de exposição heterossexual ou de uso de drogas injetáveis (em relação aos homens que fazem sexo com homens), menor nível educacional, raça preta/parda, maiores número de comprimidos diários prescritos e frequência de dosagem (2 vezes/dia), residência em municípios distantes (>100 km) das unidades dispensadoras de medicamentos e nas regiões Norte e Sul do país (em relação ao Centro-Oeste). A probabilidade de SV de indivíduos em esquemas contendo inibidores de protease com *booster* foi semelhante à dos que receberam prescrição de inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, e superior à dos que continham inibidores de protease sem *booster* (todos os p-valores <0,001). Não houve diferença na probabilidade de SV entre pacientes com CD4+ inicial de 350-499 e 500 células/ μ L. **CONCLUSÕES:** Os achados endossam a decisão tomada no Brasil em 2013 de recomendar o início imediato da TARV para todas as pessoas vivendo com HIV/aids, independentemente do estágio clínico ou CD4+. Vários fatores associados à resposta virológica inicial foram identificados; o papel destes fatores deve ser reconhecido para maximizar a adesão à TARV e ampliar as taxas de sucesso do tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: HIV; Terapia antirretroviral; Carga viral; Adesão; Estudos de Coorte; Brasil

ABSTRACT

BACKGROUND: In 2013, new guidelines were implemented for the clinical management of people living with HIV/AIDS (PLWH) in Brazil, in which the immediate initiation of antiretroviral therapy (ART) was recommended for all PLWH regardless of T CD4+ cell counts or clinical stage. HIV RNA viral load (VL) is the most important marker used to assess the response to ART. In this study, the objectives were: i. to describe the cohort of adult PLWH who started ART in 2014 and 2015 and ii. to identify clinical, sociodemographic and treatment-related factors associated with the initial virological response in these individuals. **METHODS:** Data from four national information systems were combined to reconstruct the historical cohort of patients in the study population. In the first part of this study the profile of all adult PLWH (15+ years) is described and in the second, the initial virological response to ART is assessed only for those that perform CD4 and VL counts in the Unified Health System (SUS). Unconditional logistic regression models were used to evaluate factors associated with the probability of not achieving initial virological suppression, defined as a VL count >200 copies/mL or death recorded at 180±90 days after ART initiation. **RESULTS:** A total of 133,666 adult PLWH who started ART in Brazil during the study period were identified. They were mostly males (68.0%), with 20-39 years of age (63.8%, median of 34 years). Median baseline CD4 count was 379 (ranging from 1st quartile of 190 to 3rd quartile of 561) cells/μL. A total of 76,950 PLWH (57.6%) had their laboratory follow-up in SUS, and of these, 85.2% achieved virologic suppression. In the multiple regression analysis, individuals with the following characteristics

showed higher odds of non-virological suppression: lower CD4 + and higher CV counts at treatment initiation, younger age, heterosexual or injection drug use exposure categories (relative to men who have sex with men), lower educational level, black/brown race/color, higher pill burden and higher dosing frequency (twice daily, relative to once daily), residence in municipalities far (> 100 km) from the ARV pick-up pharmacy and in the North and South regions of the country (relative to those in the Center-west). Odds of virological suppression in PLWH on regimens containing boosted protease inhibitors was similar to that of those on regimens containing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors and higher than those containing unboosted protease inhibitors (all p-values <0.001). There was no difference in the probability of virological suppression among patients with baseline CD4+ counts of 350-499 and 500 cells/ μ L. **CONCLUSIONS:** The findings support the decision made in Brazil in 2013 to recommend the immediate initiation of ART for all PLWH, regardless of clinical stage or CD4+ counts. Several factors associated with the initial virological response were identified; the role of these factors should be recognized to maximize adherence to ART and to increase treatment success rates.

KEYWORDS: HIV; Antiretroviral therapy; Viral Load; Adherence; Cohort Studies; Brazil

1. INTRODUÇÃO

1.1 O vírus e a história natural da infecção por HIV

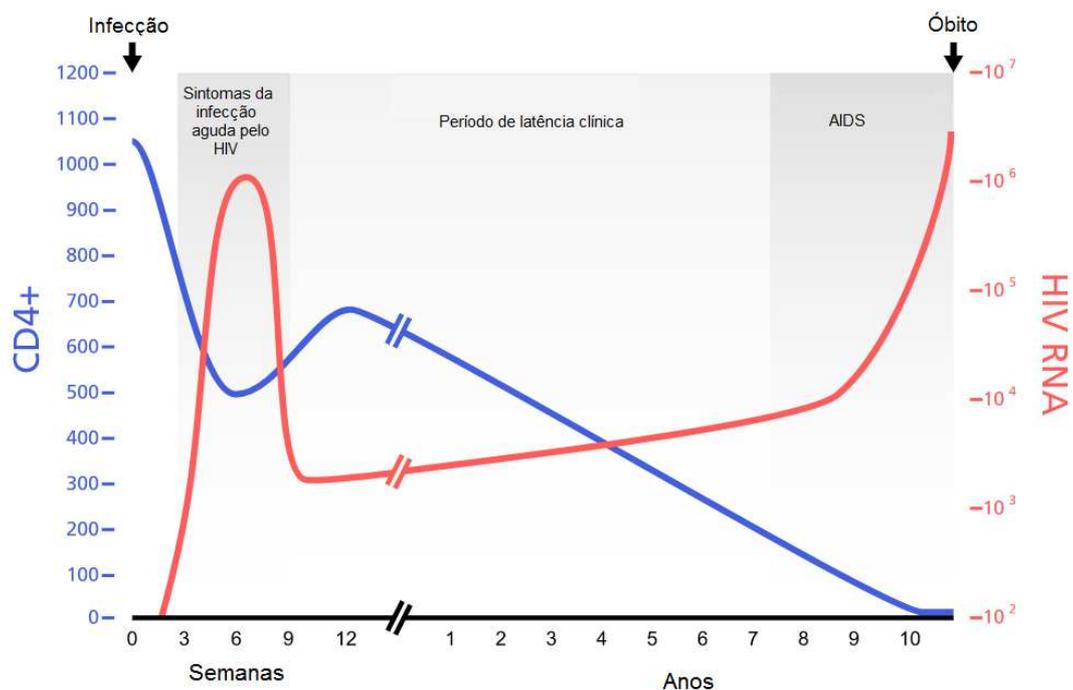
O HIV (do inglês *Human Immunodeficiency Virus*) é um vírus da família Retroviridae, com tropismo por diversas células imunitárias, mas em especial os linfócitos T CD4+ (CD4). A principal via de transmissão é a sexual, podendo ocorrer também por via parenteral, por transmissão vertical (intrauterina ou durante o parto) ou ainda pelo leite materno (Norkin, 2010).

Tipicamente, a história natural da infecção pelo HIV apresenta três fases. A fase aguda ocorre entre duas e oito semanas após a infecção e é caracterizada por um pico de replicação viral e uma queda significativa nos níveis de CD4. É acompanhada tipicamente de uma síndrome que se assemelha a mononucleose (*mononucleosis-like syndrome*), com febre, linfadenopatia e faringite. Outras manifestações clínicas comuns são dor de cabeça, artralgia, mialgia, *rash* maculopapular e diarreia.

Em seguida, ocorre a chamada fase de latência clínica, fase assintomática ou fase de infecção crônica. Esta dura tipicamente de três a doze anos e é, mais frequentemente, assintomática. Quando presentes, as manifestações mais comuns são fadiga, perda de peso branda, candidíase, linfadenopatia generalizada, leucoplasia oral pilosa e herpes-zoster (Coffin JM, Hughes SH, 1997). Ao final da fase aguda, inicia-se um relativo controle da replicação viral e recuperação parcial dos níveis de CD4. O declínio nos níveis plasmáticos de RNA viral continua por cerca de seis meses, quando se estabiliza no chamado *set point* viral, que geralmente permanece razoavelmente constante durante a fase de latência clínica. Este *set point* viral varia muito de indivíduo para indivíduo, mas está tipicamente entre 1.000 e 1.000.000 cópias/mL e está relacionado com o risco de progressão da doença e a duração da fase de latência (Fraser *et al.*, 2007; Norkin, 2010). Em cerca de 1-7% dos indivíduos infectados pelo HIV, os chamados controladores de elite, o *set point* viral está abaixo de 200 cópias/mL (Hatano *et al.*, 2013).

A aids representa o quarto e último estágio da infecção, quando há aumento da replicação viral para acima dos níveis do *set point*, queda de CD4 e imunodeficiência caracterizada por uma ampla gama de possíveis doenças definidoras e/ou infecções oportunistas. Em adultos, as manifestações da imunossupressão em geral começam a surgir em níveis de CD4 em torno de 400 céls/ μ L, vão se agravando progressivamente, e as condições mais graves surgem tipicamente quando os níveis de CD4 caem para <200 céls/ μ L (Coffin JM, Hughes SH, 1997; Norkin, 2010).

Figura 1: Evolução do CD4+ e Carga Viral na história natural da infecção por HIV não tratada.



Nota: adaptado de https://commons.wikimedia.org/wiki/File:HIV-timecourse_simple.svg

1.2 Epidemiologia do HIV/aids no mundo e no Brasil

Desde a descoberta do HIV, houve avanços impressionantes nos campos da biologia, farmacologia, medicina diagnóstica e do manejo clínico da doença. Esses esforços, feitos com uma intensidade sem precedentes na história da medicina, foram progressivamente transformando uma condição inicialmente associada a um prognóstico altamente desfavorável em uma

doença crônica manejável, desde que haja acesso oportuno e adequado ao diagnóstico e à terapia antirretroviral (TARV) (Palmisano e Vella, 2011).

Apesar dos grandes avanços observados, o controle da disseminação do HIV é ainda um grande desafio global. Ao final do ano de 2016, estimava-se em 36,7 milhões o número de pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) no mundo e em 1,8 milhão o número de novas infecções no ano. Na América Latina, as PVHA somavam 1,8 milhão e o número de novas infecções, 97 mil (UNAIDS, 2017).

No Brasil, neste mesmo ano, o total de PVHA era estimado em 830 mil, o que equivale a uma prevalência na população geral de 0,40% (Ministério da Saúde, 2017a). Nosso país apresenta uma epidemia do tipo concentrada, segundo o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/aids (Unaid). Uma epidemia de HIV/aids do tipo concentrada é caracterizada por contextos epidemiológicos nos quais a infecção atinge desproporcionalmente algumas populações, com prevalências abaixo de 1% na população geral e acima de 5% nestas populações-chave (UNAIDS, 2011). No Brasil, essas populações-chave consistem em mulheres profissionais do sexo, homens que fazem sexo com homens (HSH), pessoas que usam drogas e travestis e mulheres transexuais. Nos dois primeiros grupos, estudos realizados em 10 municípios em 2009/2010 encontraram prevalências de, respectivamente, 4,8% e 14,2% (Kerr *et al.*, 2013; Szwarcwald *et al.*, 2011). Dentre as pessoas que usam drogas, amplo estudo realizado nas capitais brasileiras, em 2013, com usuários de crack, encontrou uma prevalência de infecção pelo HIV de 5,0% (Bastos e Bertoni, 2014). Dentre as travestis e transexuais, são poucos os estudos realizados no país. Os já publicados, no entanto, em geral reportam prevalências alarmantes, em geral acima de 25% (Costa *et al.*, 2015; Grinsztejn *et al.*, 2017). Estes dados, junto ao perfil de extrema vulnerabilidade social deste grupo, as altas proporções de profissionais do sexo nele encontradas e as barreiras de acesso aos serviços de saúde a ele impostas sugerem uma situação do HIV/aids e outras infecções sexualmente

transmissíveis (IST) ainda mais grave (Amorim, Vieira e Brancaleoni, 2013; Sousa, Ferreira e Sá, 2013).

O curso da epidemia sofreu uma intensa transformação na segunda metade da década de 1990, com a expansão do acesso à TARV e a introdução de novos fármacos. Com isso, o perfil de morbimortalidade da doença foi se modificando. A mortalidade das PVHA não só caiu a partir deste momento, como também tem seu perfil alterado, de uma composição dominada por doenças relacionadas à aids para uma proporção cada vez mais elevada de causas não-associadas à aids (Farahani *et al.*, 2016; Pacheco *et al.*, 2009). Em alguns países de alto nível socioeconômico, a queda na mortalidade tem determinado expectativas de vida das PVHA bem próximas às da população geral (Sighem, van *et al.*, 2010).

1.3 A terapia antirretroviral (TARV) e o “Tratamento como prevenção”

Desde a descoberta do HIV até o ano de 1986 os pacientes eram tratados de forma paliativa, procurando aliviar os sintomas da imunodeficiência grave. A história da TARV se inicia em 1987, com a zidovudina (AZT), o primeiro fármaco aprovado para uso em pacientes com aids avançada. O AZT foi um avanço importante por ser a primeira substância com ação comprovada sobre a replicação viral do HIV, prolongando a vida dos pacientes. Porém, na monoterapia com AZT ocorre rapidamente desenvolvimento de resistência secundária e, com isso, a sobrevida não costumava ultrapassar os doze meses (Kazanjian, 2014).

Em seguida, no início da década de 1990, foram desenvolvidos outros fármacos do grupo dos inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTR) – didanosina, zalcitabina e estavudina -, que também prolongavam a vida dos pacientes porém apresentavam muitas reações adversas e uma efetividade que não ultrapassava os primeiros anos após as manifestações de imunodeficiência (Palmisano e Vella, 2011).

Em 1995, foi desenvolvido o primeiro antirretroviral (saquinavir) da categoria dos inibidores de protease (IP) e, no ano seguinte, o primeiro inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa (INNTR), a nevirapina. Com a disponibilidade de fármacos de diferentes classes, inicia-se, em 1996, a chamada era da terapia antirretroviral de alta potência (HAART, do inglês *Highly Active Antiretroviral Therapy*). A HAART resulta da combinação de drogas com diferentes mecanismos de ação, que conjuntamente são capazes de aumentar a contagem de CD4 e reduzir a replicação viral, levando a níveis indetectáveis de vírus circulante (Kazanjian, 2014).

No Brasil, o impacto dessas novas drogas pode ser exemplificado por um estudo de coorte que comparou a sobrevivência de mais de seis mil pacientes de um centro de referência em São Paulo de acordo com o ano do diagnóstico. Neste, foi encontrado um tempo mediano de sobrevivência de 13,6 meses para os pacientes diagnosticados entre 1988 e 1993, 22,3 meses para 1994 a 1996 e mais de 108 meses para 1997 a 2003 (Tancredi e Waldman, 2014).

A introdução de drogas com eficácia, segurança e perfil de tolerabilidade cada vez melhores vem sendo acompanhada também de mudanças nas recomendações de tratamento dos pacientes infectados. No Brasil, até o ano de 2008 o tratamento era indicado para pacientes sintomáticos ou, se assintomáticos, com contagem CD4 abaixo de 200 céls/ μ L. Em 2009, o ponto de corte de CD4 para assintomáticos passa a ser de 350 céls/ μ L e, em 2012, de 500 céls/ μ L. Em dezembro de 2013, diante de irrefutáveis evidências a respeito da redução da transmissibilidade do HIV em pacientes em tratamento (Cohen *et al.*, 2011), o Ministério da Saúde do Brasil (MS) passa a recomendar o tratamento para todos os indivíduos diagnosticados, independente da contagem de CD4.

Com isso, o Brasil torna-se o terceiro país do mundo a adotar a chamada estratégia de “Tratamento como Prevenção” (TasP, do inglês *Treatment as Prevention*). O TasP parte do preceito de que a TARV, ao levar à redução na quantidade de vírus circulante no organismo do indivíduo infectado, idealmente para níveis indetectáveis, impede que esse indivíduo

transmita o HIV. O tratamento como prevenção vem sendo adotado por diversos outros países desde então, passando a ser oficialmente recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em setembro de 2015 (World Health Organization, 2015).

O primeiro estudo considerado de grande poder de evidência para a efetividade do TasP, e que motivou a adoção da estratégia pelo MS, foi publicado em 2011 e acompanhou 1.763 casais sorodiscordantes (casais em que um indivíduo é infectado pelo HIV e o outro não). Os participantes foram randomizados em dois grupos, sendo um de início imediato da TARV no momento da inclusão no estudo e outro que postergou o tratamento para quando a contagem de CD4 caísse para 250 céls/ μ L ou quando os indivíduos desenvolvessem uma doença definidora da aids. Foi evidenciada uma redução de 96% na transmissão do vírus no primeiro grupo, em relação ao segundo (Cohen *et al.*, 2011). Além disso, em investigação posterior, os autores revelaram que as transmissões observadas no grupo de tratamento imediato ocorreram logo após o início da TARV ou em pacientes que apresentaram falha terapêutica. Ambas as situações sugerem a presença de replicação viral (Cohen, 2015). Assim, não foi observado nenhum caso de transmissão sexual do HIV em indivíduos que apresentavam supressão viral.

Este trabalho mostrou também uma redução na incidência de desfechos clínicos relacionados ao HIV no grupo de tratamento imediato, sendo o mais importante indutor da alteração dos critérios de tratamento para um ponto de corte de CD4 menor ou igual a 500 céls/ μ L em diversos países do mundo (World Health Organization, 2013). No entanto, como um dos critérios de inclusão da população de estudo era uma faixa de CD4 entre 350 e 550 céls/ μ L, não ficaram comprovados benefícios para pacientes assintomáticos com CD4 acima de 550céls/mm³. A adoção da TasP sofreu críticas de alguns estudiosos e organizações da sociedade civil. Estes argumentavam que o tratamento muito precoce poderia trazer danos, em consequência especialmente do maior tempo de exposição aos efeitos tóxicos da TARV. Adicionalmente, expressavam uma preocupação de que as PVHA

com altas contagens de CD4 seriam pressionadas a iniciar o tratamento em prol de um benefício do ponto de vista coletivo, e não de sua própria saúde. Além disso, havia uma preocupação de que os indivíduos que iniciam o tratamento mais precocemente, estando clinicamente bem, adeririam pior à TARV, o que poderia levar à indução de resistência e consequente redução do arsenal terapêutico disponível posteriormente (Lockman e Sax, 2012).

Em 2015, resultados de dois outros ensaios clínicos randomizados forneceram evidências contundentes sobre os benefícios individuais do início precoce da TARV. Em um deles, com início em 2011, foram recrutados mais de 4500 indivíduos de 35 países, todos apresentando contagem de CD4 acima de 500 céls/ μ L. Um grupo submeteu-se ao início imediato do tratamento e outro postergou a TARV para após a queda de CD4 para menos de 350 ou surgimento de aids ou outras condições em que o tratamento fosse recomendado (ex. gravidez). Dois grupos de desfechos primários foram avaliados, um deles incluindo morte por aids ou qualquer evento definidor de aids e outro incluindo eventos e mortes não relacionadas à aids, como infarto agudo do miocárdio, doença renal grave, doença hepática descompensada e cânceres. Os resultados mostraram uma redução geral de 57% nos eventos, sendo de 72% para os relacionados à aids e 39% para os não relacionados, no grupo de início imediato. Potenciais efeitos adversos da TARV foram avaliados e as incidências foram semelhantes entre os dois grupos. Em maio de 2015 concluiu-se que a questão do estudo havia sido respondida e que estavam comprovados os benefícios do início imediato da TARV. Com isso, o braço do estudo randomizado para início postergado foi interrompido antes do tempo, sendo ofertada a TARV para todos os indivíduos (INSIGHT START Study Group, 2015).

O segundo estudo foi conduzido na Costa do Marfim com 2076 indivíduos com contagem de CD4 abaixo de 800 céls/ μ L. Neste estudo, além da eficácia da TARV o estudo buscava avaliar também a eficácia da isoniazida para prevenção da Tuberculose. Os participantes foram randomizados para quatro grupos, sendo dois de início imediato da TARV e dois de início de

acordo com o critério da OMS à época (o estudo foi conduzido entre 2008 e 2015). Houve uma redução de 44% nos desfechos primários (morte por qualquer causa, doença definidora de aids, câncer não definidor de aids, e doença bacteriana invasiva) nos grupos de início imediato, em relação aos grupos de início segundo critério da OMS. Com a aplicação dos diferentes critérios da OMS, os investigadores puderam avaliar a eficácia da TARV de acordo com diferentes faixas de CD4 de início de tratamento. Os resultados foram robustos mesmo para o grupo com CD4 maior de 500, o que permitiu que os pesquisadores concluíssem pela existência de benefícios também para as PVHA desta faixa (TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, 2015).

Diante destas evidências, a eficácia do TasP e a recomendação de tratar todas as PVHA independente do CD4 ou condição clínica foram amplamente aceitos. Nesse cenário, a UnaidS estabeleceu, em 2014, uma meta ambiciosa, chamada 90/90/90. De acordo com esta, espera-se alcançar, até 2020, uma cobertura global de diagnóstico de 90% dentre todas as PVHA, uma cobertura de tratamento dessas pessoas diagnosticadas de 90%, e supressão viral de 90% dentre as pessoas em tratamento. Modelos matemáticos sugerem que o alcance dessas metas até 2020 permitiria pôr fim à epidemia global de AIDS em 2030: esperar-se-ia então, neste ano de 2030, um número 90% menor de novas infecções e 80% menor de mortes relacionadas ao HIV (UNAIDS, 2014). Em 2017, estimava-se que, no Brasil, 84% das PVHA estavam diagnosticadas, 72% das PVHA diagnosticadas estavam em TARV e 91% das PVHA em TARV apresentavam supressão viral (Ministério da Saúde, 2017a).

1.4 O seguimento laboratorial dos indivíduos em TARV

Os níveis plasmáticos de CD4 e de RNA do HIV (carga viral - CV) são importantes marcadores biológicos da infecção pelo HIV. A CV é utilizada para a confirmação diagnóstica, sendo o Brasil pioneiro ao incluir esse exame

como o segundo teste no algoritmo diagnóstico (Ministério da Saúde, 2014a). A contagem de CD4 constitui um dos critérios de definição de aids (Ministério da Saúde, 2004a). Além disso, é utilizada também como critério na tomada de decisão quanto à necessidade de profilaxia primária para infecções oportunistas (Ministério da Saúde, 2013), nos casos de diagnóstico tardio (definido, no Brasil, como contagem de CD4 menor ou igual a 200 céls/ μ L).

O CD4 basal constitui um importante fator prognóstico para progressão para aids e morte. Marcadamente no ponto de corte de <200 céls/ μ L, o risco de morrer aumenta consideravelmente (Egger *et al.*, 2002; Tarwater *et al.*, 2004; Uk *et al.*, 2010). A resposta inicial ao tratamento, mensurada pela contagem de CD4 e CV seis meses após o início da TARV, é também fortemente associada ao prognóstico. Um estudo da *Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration*, que analisou dados de mais de 9 mil pacientes de diversos países encontrou uma redução progressiva de risco de morte ou evolução para aids (em três anos) com o aumento da contagem de CD4 e redução da CV aos seis meses. A redução no risco de aids ou morte para a faixa de CD4 acima de 350 céls/ μ L, em comparação com a de menos de 25 céls/ μ L, foi de 82%. Para a CV, indivíduos com uma contagem menor que 500 cópias/mL aos seis meses de tratamento tiveram risco de aids ou morte 71% menor que aqueles com contagem acima de 100.000 cópias/mL. A probabilidade de progressão (aids ou morte) em três anos variou de 2,4% em indivíduos no estrato de risco mais baixo (CD4 >350 e CV <500) a 83% em indivíduos no estrato de mais alto risco (CD4 <25 e CV >100.000) (Chêne *et al.*, 2003). Em outro estudo, os mesmos desfechos foram avaliados, dessa vez com tempo de seguimento de cinco anos. O risco de progressão para aids ou morte foi de 7% em pacientes com CD4 aos seis meses de início da TARV maior ou igual a 350 e CV menor que 1000 e de 63% em pacientes com CD4 abaixo de 100 e CV acima de 100.000 (Grabar *et al.*, 2005).

Portanto, o CD4 constitui um importante marcador para a tomada de decisões clínicas no momento do diagnóstico do paciente, antes do início da TARV. No entanto, para o monitoramento clínico de indivíduos em TARV, com

CV suprimida, assintomáticos e com alto CD4 (i.e maior ou igual a 350 céls/ μ L), comprovou-se que o monitoramento contínuo desse marcador não traz benefícios (Girard *et al.*, 2013; Laprise *et al.*, 2013; Sax, 2013). Até 2013, era utilizado também como critério para início da terapia, mas após a mudança nas recomendações perdeu essa utilidade. Diante disso, O Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, Aids e Hepatites Virais (DIAHV) parou de recomendar a realização do monitoramento frequente de CD4 nesses casos (CV suprimida e alto CD4). Assim, em pacientes estáveis, a carga viral constitui o principal marcador utilizado pelo clínico para avaliar o sucesso do tratamento (Sax, 2013) e a adesão (Bonner *et al.*, 2013), sendo a falha virológica um importante preditor de progressão da doença (Thiébaud *et al.*, 2000). A supressão viral é alcançada na maioria dos indivíduos em até 24 semanas (Ledergerber *et al.*, 1999; Tarwater *et al.*, 2004), sendo que em raros casos pode demorar mais. Assim, a falha virológica é comumente definida como duas CV detectáveis consecutivas após seis meses do início do tratamento, com intervalo de pelo menos quatro semanas. A falha virológica é o principal parâmetro para a caracterização da falha terapêutica (Ministério da Saúde, 2013). Ela pode ser consequência de má adesão, tratamento inadequado (utilização de esquemas subótimos), fatores farmacológicos (p. ex. interação com outras classes de medicamentos, má absorção) ou de resistência genotípica do HIV. Pacientes em tratamento adequado que apresentem falha virológica devem ser investigados para adesão ou fatores farmacológicos, e, sendo descartadas essas causas, ser encaminhados para a realização de exames de genotipagem, para investigação de resistência genotípica à TARV (Ministério da Saúde, 2013).

2. JUSTIFICATIVA

No ano de 2013 ocorreu, no Brasil, a recomendação de início de tratamento para todas as PVHA após o diagnóstico, independente da contagem de CD4 ou estágio clínico da infecção, aderindo à estratégia TasP.

A CV é o marcador recomendado para o monitoramento da adesão e do sucesso terapêutico. A CV aos seis meses é um marcador da resposta inicial ao tratamento, e a falha em alcançar sua supressão constitui importante fator prognóstico para desfechos desfavoráveis em PVHA.

Não é de nosso conhecimento a existência de estudos acadêmicos recentes de abrangência nacional sobre a resposta virológica inicial (CV aos seis meses) à TARV em adultos, neste novo contexto pós-implementação do TasP.

As perguntas propostas neste estudo podem ser respondidas pela reconstrução da coorte de PVHA com base em dados secundários de sistemas de informação nacionais, facilitando a realização do estudo e um maior entendimento da temática. Apesar das limitações intrínsecas ao uso de dados secundários, há de se considerar o grande número de PVHA constantes nesses bancos (havia, ao final de 2015, 455 mil pessoas em TARV nas referidas bases de dados), sua disponibilidade em tempo oportuno e a acurácia dos dados, que acredita-se ser razoável, dada a consistência de diversos indicadores monitorados através dessas bases (“Indicadores e Dados Básicos da AIDS nos Municípios Brasileiros”, [s.d.]; Ministério da Saúde, 2017a).

A CV aos seis meses reflete a resposta virológica, que resulta, em grande medida, dos níveis de adesão dos pacientes em TARV (além de outros determinantes). Assim, os fatores associados à não resposta virológica aos seis meses abordados neste estudo podem refletir barreiras geográficas, econômicas e sociais associadas à adesão e ao acesso continuado à TARV, fatores estes que são passíveis de intervenção.

Ademais, este estudo permitirá avaliar se os indivíduos adultos com altas contagens de CD4 que, devido ao TasP, passam a iniciar o tratamento mais cedo, tendem a apresentar pior adesão ou não, um dos questionamentos levantados acerca desta estratégia.

Acredita-se que os achados desse estudo poderão apresentar grande relevância no contexto atual do HIV/aids, tanto no que diz respeito ao monitoramento clínico das PVHA quanto no que concerne os objetivos do TasP. No primeiro caso, pois a supressão viral constitui o objetivo primário da terapia, sendo pertinente avaliar os fatores que podem influenciar a probabilidade de ocorrência de falha virológica; e, à luz da estratégia do TasP, pois quanto maior o número de PVHA que atingirem supressão viral, maior será o impacto esperado na redução da incidência de novas infecções.

As conclusões acerca dos fatores associados ao alcance da supressão viral (ou, alternativamente, à falha virológica) podem ajudar a orientar as ações e estratégias governamentais na definição de políticas, protocolos e diretrizes clínicas e, espera-se que este conhecimento possa ser revertido em melhorias no cuidado das PVHA no Brasil e no fortalecimento da resposta brasileira à epidemia de HIV/aids.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Descrever as PVHA adultas acompanhadas nas redes pública e privada que iniciaram tratamento após implantação do tratamento como prevenção (TasP) e analisar os fatores prognósticos associados à resposta virológica inicial entre aquelas acompanhadas na rede pública, Brasil (2014-2015).

3.2 Específicos

Objetivo 1: Descrever as características das PVHA que iniciaram tratamento no período de estudo, em acompanhamento na rede pública ou privada, quanto a fatores sociodemográficos, clínicos e terapêuticos.

Objetivo 2: Analisar fatores prognósticos (sociodemográficos e clínicos) e terapêuticos associados à incidência de supressão viral em seis meses nos pacientes que iniciaram tratamento no período de estudo e faziam acompanhamento laboratorial na rede pública.

4. MÉTODOS

4.1 Fontes de dados

Foram utilizados como fonte de dados neste estudo quatro sistemas de informação, a saber: Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom), Sistema de controle de exames laboratoriais (Siscel), Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) e Sistema Nacional de Agravos de Notificação (Sinan). Todos os quatro sistemas são nacionais e geridos pelo Ministério da Saúde. O Siscel e o Siclom são geridos pelo DIAHV/MS e compartilham de um mesmo sistema de cadastro, gerando um código identificador único por indivíduo HIV+ cadastrado. Esse sistema de cadastro gera um “banco de dados de cadastro” onde constam as informações pessoais e sociodemográficas dos indivíduos preenchidas uma única vez e atualizadas quando necessário (mudanças de endereço, por exemplo). O SIM e o Sinan são sistemas de informação universais, mas que não estão relacionados a esse cadastro por nenhum código identificador.

Algumas informações a respeito da estrutura desses quatro sistemas são descritas brevemente a seguir.

Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom):

O Siclom foi criado em 1997 com o objetivo de ordenar o controle logístico de estoque de medicamentos destinados ao tratamento de indivíduos HIV+ em todo o Brasil, independente da fonte de financiamento do serviço de atendimento do paciente (rede pública ou privada). O Siclom é preenchido, de forma contínua, pelas unidades dispensadoras de medicamentos (UDM). Na esfera central (DIAHV), essas informações auxiliam na previsão das necessidades de aquisição e de envios de medicamentos antirretrovirais (ARV) para Estados e Municípios. A unidade de registro do banco de dados deste sistema é a dispensa de medicamentos ARV.

O SUS fornece gratuitamente todos os antirretrovirais incluídos nos esquemas vigentes no país, desde 1996. O financiamento é de responsabilidade do governo federal, e as aquisições e distribuição para os estados (e, destes, para os municípios) estão sob a responsabilidade exclusiva do Ministério da Saúde. Não existe venda de antirretrovirais para tratamento de indivíduos HIV+ em estabelecimentos privados (farmácias, drogarias, hospitais, clínicas entre outros) no país.

Atualmente o Siclom possui três módulos: o módulo gerencial, o módulo operacional e o módulo de registro de óbitos.

No “módulo gerencial”, dados agregados sobre os medicamentos dispensados são registrados em uma espécie de controle de estoque, sem quaisquer informações sobre os pacientes.

No “módulo operacional”, todos os indivíduos em TARV de uma dada UDM são cadastrados e cada dispensa é registrada com informações detalhadas, incluindo o código de cadastro do indivíduo, o esquema terapêutico dispensado, a UDM e a data da dispensa. No final do ano de 2015, cerca de 95% (756 de 797) das UDM tinham o “módulo operacional” implantado.

Finalmente, no ano de 2000, foi criado o módulo de registro de óbitos. A finalidade deste é o monitoramento local dos pacientes em que há perda de seguimento, para os quais é gerado um pequeno banco de dados em separado das dispensas, constando o código de cadastro do indivíduo, a data informada do óbito, a data da comunicação, e dois campos abertos, um para informar pessoa responsável pela comunicação e outro para informações complementares. Este banco de óbitos do Siclom não tem qualquer relação com o SIM e continha, ao final de 2016, 59.606 óbitos informados. O módulo de óbitos do Siclom foi utilizado neste estudo para complementar as informações do SIM, já que neste (SIM) só estavam disponíveis os óbitos registrados até 2015.

Como mencionado anteriormente, todos os antirretrovirais são gratuitos no Brasil e não há venda em estabelecimentos privados. Desta forma, supõe-se ser bastante alta a cobertura do Siclom, já que todo paciente em tratamento no país (acompanhado na rede pública ou privada de saúde) é reportado a esse sistema para o recebimento da medicação. Ainda assim, não são captados pelo Siclom indivíduos HIV+ que retiram antirretrovirais em UDM que não têm o módulo operacional do Siclom implantado (estimados em 2040 ao final de 2015, dentre um total de mais de 455 mil) e aqueles que eventualmente possam conseguir antirretrovirais de outras fontes (importando do exterior, por exemplo). Os formulários de cadastro, de dispensa de antirretrovirais e de registro de óbito no Siclom são apresentados nos Anexos I, II e III, respectivamente.

Sistema de controle de exames laboratoriais (Siscel):

O Siscel foi criado em 2000 com a finalidade de controlar a gestão do pagamento dos laboratórios executores de exames de CD4 e Carga Viral de indivíduos HIV+ atendidos no SUS. A partir do Siscel são gerados dois bancos de dados, tendo como unidade de registro o exame realizado: um banco para os exames de CD4 e um para os exames de CV. Para cada exame, são coletados dados diversos, tais como o código de registro do indivíduo, os estabelecimentos solicitante e executor, o resultado e as datas da solicitação, coleta e resultado do exame.

O Brasil conta com uma ampla rede de laboratórios para quantificação de CD4 (94 laboratórios) e de Carga Viral (93 laboratórios) no âmbito do SUS (setembro de 2016, comunicação pessoal). O repasse de recursos financeiros (pagamento de exames) aos laboratórios é condicionado ao registro do exame no Siscel. (Ministério da Saúde, 2011). Assim, o Siscel apresenta excelente cobertura dos pacientes que fazem monitoramento laboratorial pelo SUS. No entanto, esse sistema não capta os indivíduos HIV+ em acompanhamento laboratorial na rede privada. Os formulários de solicitação de exames de CD4

e CV que geram a base de dados do Siscel são apresentados nos Anexos IV e V.

Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM):

O SIM foi criado em 1975 com a função de captar todos os óbitos ocorridos no território nacional (com ou sem assistência médica), e atende à legislação específica de registros civis. Vários estudos apontam coberturas elevadas do SIM no Brasil, com variações de cobertura ainda persistentes em unidades subnacionais (Frias *et al.*, 2017). O SIM tem como unidade de registro o indivíduo que faleceu. O sistema contém dados detalhados, incluindo a identificação, circunstâncias do óbito, estabelecimento da ocorrência do óbito, antecedentes e a declaração das causas (causa básica, causas mediadoras, causas terminais e causas associadas) do óbito, sendo que esta última atende ao padrão internacional de atestado de óbito da OMS (World Health Organization, 1979).

Como mencionado, o SIM não está vinculado ao cadastro de indivíduos HIV+. No entanto, anualmente de maneira rotineira, a área gestora do SIM (DASIS/SVS/MS) encaminha ao DIAHV todos os óbitos captados pelo SIM com causa básica HIV/AIDS, a saber:

B20: Doença pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), resultando em doenças infecciosas e parasitárias

B21: Doença pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), resultando em neoplasias malignas

B22: Doença pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) resultando em outras doenças especificadas

B23: Doença pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) resultando em outras doenças

B24: Doença pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) não especificada.

No DIAHV, esses registros de óbitos são, então, vinculados ao cadastro de indivíduos HIV+ (Siscel e Siclom) e ao banco do Sinan, se valendo de processos probabilísticos para relacionamento de bancos de dados. Esses procedimentos serão descritos posteriormente.

Sistema Nacional de Agravos de Notificação (Sinan)

O Sinan foi criado no início da década de 1990 com a finalidade de coletar, transmitir e disseminar dados gerados rotineiramente pela vigilância epidemiológica das três esferas de governo (Ministério da Saúde, 2007). De lá pra cá uma quantidade de sub-sistemas foi agregada neste grande sistema denominado Sinan. Dentre esses sub-sistemas, existe o Sinan-HIV/AIDS. No entanto, a notificação compulsória da aids precede a criação do Sinan, constando na lista nacional de doenças de notificação compulsória desde 1986 (Ministério da Saúde, 1986). Inicialmente, havia um sistema, de gerenciamento da então Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids (atual DIAHV). Com a consolidação do Sinan, as notificações anteriores foram agregadas ao banco de dados do Sinan e a gestão foi descentralizada para as secretarias estaduais de saúde. Enquanto a obrigatoriedade da notificação de aids data 1986, a da infecção pelo HIV foi implementada somente em 2014 (Ministério da Saúde, 2014b), sendo feita na mesma ficha de notificação da aids (anexo VI). A unidade de registro do Sinan-HIV/AIDS é o paciente notificado com aids ou infecção pelo HIV.

4.2 População de estudo e delineamento

A população de estudo foi composta por todos os indivíduos de 15 a 80 anos de idade, cadastrados no Siclom, que iniciaram TARV entre janeiro de 2014 e dezembro de 2015 (atendidos em rede pública ou privada para o estudo descritivo e em rede pública para o estudo analítico). Optou-se por incluir apenas PVHA com 15 anos ou mais de idade, já que as PVHA menores de 15 anos constituem um grupo bastante particular, sendo inadequado

agrupá-las à população adulta em um mesmo estudo. Primeiramente, o manejo clínico de pacientes pediátricos é bastante distinto do de adultos. O PCDT-HIV lançado em 2013 aplicava-se somente a adultos, sendo que a última recomendação para pacientes pediátricos havia sido publicada em 2009, e só foi atualizada em 2017. Até 2016, não havia recomendação de início imediato de tratamento para todas crianças e adolescentes, o início da TARV para crianças de 12 meses e mais era recomendado apenas na presença de evidências clínicas e/ou laboratoriais de imunossupressão. Outra questão é que os valores das faixas de CD4 que caracterizam normalidade e imunossupressão são distintos em crianças menores de seis anos, e com isso a categorização das faixas de CD4 comumente utilizada para adultos não é aplicável a este grupo. Por fim, as recomendações quanto às drogas que compõem os esquemas preferenciais de crianças também são diferentes (Ministério da Saúde, 2009, 2017b). Os pacientes com idade maior que 80 anos (n=58) foram excluídos por serem considerados inconsistentes.

O estudo foi constituído por dois delineamentos principais:

4.2.1 Estudo transversal descritivo

Um estudo transversal descritivo atende ao objetivo específico 1. A população de estudo foi composta por todos os indivíduos de 15 anos de idade ou mais, que iniciaram TARV entre janeiro de 2014 e dezembro de 2015 e que constavam no Siclom. Assim, pacientes acompanhados laboratorialmente na rede pública ou privada foram incluídos.

Foi conduzida uma análise exploratória do banco de dados proveniente do Siclom, no qual constam, dentre outras, as seguintes informações: sexo, data de nascimento, raça, escolaridade, estado civil, município de residência e esquema de tratamento. Foi descrito o perfil de todos os indivíduos que iniciaram tratamento no período do estudo, segundo variáveis criadas a partir destas informações.

4.2.2 Estudo analítico

Um estudo analítico atende ao objetivo 2, para o qual a população de estudo foi constituída de indivíduos de 15 anos de idade ou mais, que iniciaram TARV entre janeiro de 2014 e dezembro de 2015 e que constavam no Siclom, e que apresentavam: i. exame de carga viral realizado entre 90 e 270 dias após o início da TARV registrado no Siscel ou ii. óbito entre 90 e 270 dias após o início da TARV registrado ao SIM. Uma vez que o Siscel é um sistema exclusivo dos laboratórios da rede pública, apenas pacientes acompanhados laboratorialmente nesta rede foram incluídos nesta etapa do estudo.

Com base nesses sistemas de informação, a partir de um relacionamento nominal probabilístico, foi reconstruída a coorte histórica população de estudo, cujo acompanhamento foi observado através de dados secundários de exames laboratoriais (rede pública), dispensação de medicamentos e morte.

A variável dependente de interesse (desfecho) foi a resposta virológica inicial (6 meses após o início da TARV). As variáveis independentes selecionadas foram: sexo, categoria de exposição, idade, raça/cor, escolaridade, região de residência, local da residência (em relação à unidade dispensadora de medicamentos – UDM – em que o indivíduo busca seus medicamentos antirretrovirais), CD4 ao início da TARV, CV ao início da TARV, tipo de esquema de tratamento (em relação às classes das drogas), número de comprimidos diários prescritos e frequência diária de dosagem (se uma ou duas vezes ao dia).

Para analisar as associações com o desfecho, as variáveis independentes foram inicialmente testadas em modelos de regressão logística univariados, e aquelas que apresentaram $p < 0,20$ foram levadas para a análise múltipla.

4.3 Aspectos éticos

O projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (número do protocolo 096576/2016), recebendo aprovação no dia 03/10/2016. O protocolo deste estudo segue as orientações éticas contidas na Resolução CNS/MS nº 466, de 12 de dezembro de 2012.

4.4 Metodologia da montagem do banco de trabalho, perdas e critérios de exclusão da população de estudo

Para a reconstrução da coorte de pacientes de estudo foi gerado um "banco de trabalho" agregando dados de diferentes fontes. Para a criação deste "banco de trabalho", foram utilizadas sete bases de dados, geradas a partir dos quatro sistemas de informação apresentados anteriormente. São estes bancos assim denominados neste estudo:

| Origem | Denominação |
|--|--------------------|
| Banco de dados de cadastro de indivíduo HIV+ (compartilhado pelo Siscel/Siclom) | Banco de cadastro |
| Banco de dados do Siclom: módulo operacional de dispensa de medicamentos | Banco de dispensas |
| Banco de dados do Siclom: módulo de registro de óbitos | Banco Siclom-óbito |
| Banco de dados do Siscel de registro de exames CD4 | Banco CD4 |
| Banco de dados do Siscel de registro de Carga viral | Banco CV |
| Banco de dados Sinan – HIV/AIDS | Banco do Sinan |
| Banco de dados do SIM (causa básica HIV-AIDS) | Banco do SIM |
| Banco de Trabalho resultante do relacionamento dos sete bancos de dados anteriormente citados. | Banco de trabalho |

Para a união dos bancos, foi utilizado um código identificador único que é gerado através de processo probabilístico de relacionamento de bases de dados que é realizado anualmente pelo DIAHV (detalhes sobre a metodologia de relacionamento estão disponíveis no apêndice 1). Este código identificador foi incluído nas bases do Siscel e do Siclom.

A construção do banco de trabalho foi iniciada pelo banco de dispensas (Siclom), já que a população de estudo é definida pelos indivíduos que iniciaram tratamento em 2014 e 2015. Assim, foram identificadas todas as dispensas de antirretrovirais já cadastradas nesse sistema (n=23.235.141 dispensas até dezembro de 2015) (Figura 1). Dentre estas, foram identificadas as que constituíam as primeiras dispensas de indivíduos HIV+ neste período. Após retirada das duplicidades, foram identificados 140.737 indivíduos (Figura 1).

Estes 140.737 indivíduos foram então identificados no banco de cadastro, que apresenta todos os registros já efetuados, incluindo aqueles feitos em duplicidade para um mesmo indivíduo. Assim, estes 140.737 indivíduos resultaram em um total de 163.122 registros no banco de cadastro. Estes registros foram então relacionados com os bancos do Siscel (CD4 e CV) Sinan e SIM, o que permitiu proceder à análise de consistência.

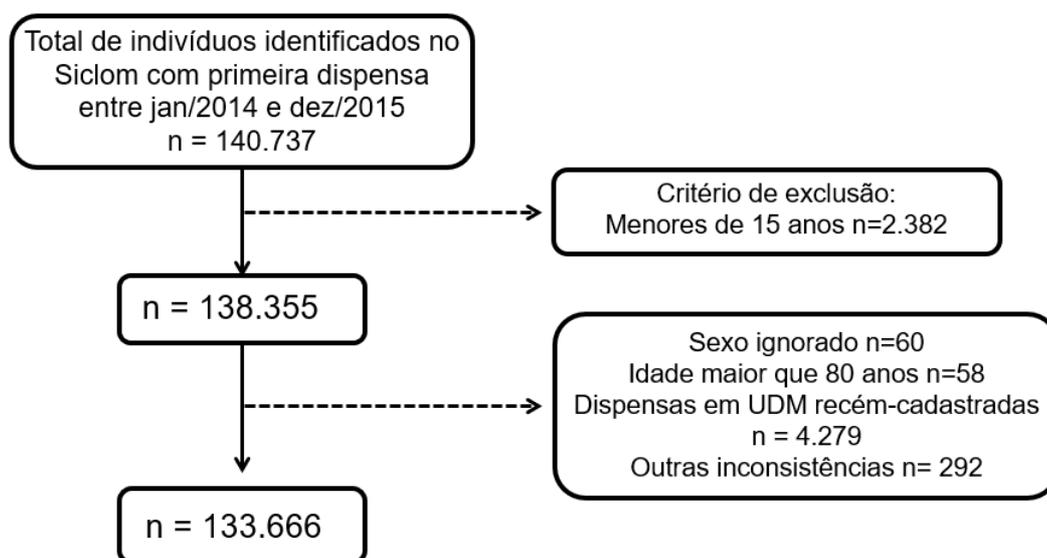
De forma geral, nos casos de duplicidade e/ou dados inconsistentes, foram mantidos os dados cadastrais mais recentes. No entanto, cada variável foi analisada separadamente e a decisão considerada mais adequada foi aplicada, considerando também aspectos de coerência do dado cadastrado. A metodologia detalhada desta etapa está descrita no Apêndice 1. Os dados cadastrais assim selecionados pós análise de consistência foram inseridos no banco de trabalho.

Pela subtração da data da primeira dispensa e a data de nascimento do indivíduo incluído no banco de trabalho, foi gerada a idade ao início da TARV. Nesta etapa, foi aplicado o critério de exclusão de idade menor que 15

anos (n=2.382 indivíduos), já que apenas a população adulta (15 anos ou mais) é elegível para o presente estudo. Após estas exclusões, 138.355 indivíduos foram mantidos no banco de trabalho nesta etapa.

Algumas UDM tiveram o módulo operacional do Siclom cadastrado durante o período do estudo (janeiro de 2014 à dezembro de 2015). Por este motivo, primeiras dispensas identificadas no banco nestas UDM poderiam não corresponder, de fato, às primeiras dispensas daqueles indivíduos. Assim, foram identificadas as datas de cadastramento de cada uma das UDM e as dispensas dos quatro primeiros meses após o cadastro foram excluídas. Isto levou à exclusão de 4.279 indivíduos do estudo. Outros motivos de exclusões foram: variável “sexo” ignorada e idade acima de 80 anos, e outras inconsistências (n=292) resultando em 133.666 indivíduos HIV+ no banco de trabalho (Figura 2).

Figura 2: Fluxograma da montagem do banco de trabalho.



4.4.1: Variáveis

Além dos dados sociodemográficos constantes na base de cadastro, foram utilizados diversos outros dados das demais bases, resultando nas variáveis descritas a seguir.

4.4.1.1: Variáveis Independentes

- Sociodemográficas

Abaixo as variáveis sociodemográficas do estudo são descritas:

a) Sexo: masculino ou feminino. Os que apresentavam sexo "ignorado" (n=60) foram excluídos.

b) Idade e faixa etária: A idade ao início da TARV foi calculada pela diferença entre a data da primeira dispensa e a data de nascimento. Foram criadas as seguintes faixas etárias para utilização nas análises: 15 a 19; 20 a 29; 30 a 39; 40 a 59; e 60-80.

c) Raça/Cor: A variável raça/cor é autodeclarada no Siscel/Siclom ou no Sinan, e foi categorizada em 5 grupos: i. Branca, ii. Preta/Parda, iii. Amarela, iv. Indígena e v. Ignorada. Na segunda parte do estudo, as categorias branca e amarela foram unidas.

d) Escolaridade: A escolaridade do paciente é informada no Siscel/Siclom ou no Sinan, e foi categorizada em 4 grupos: i. 0 a 7 anos de estudo; ii. 8 a 11 anos de estudo, iii. 12 anos e mais de estudo e iv. Ignorado.

e) Município de residência: Nos casos de cadastro em duplicidade, o município em que residia o indivíduo foi extraído do registro mais próximo ao início da TARV.

f) Distância da residência à UDM: Esta variável diz respeito à distância entre o município de residência e o da UDM da primeira dispensa. Foi calculada utilizando o software TerraView e corresponde à distância, em linha reta, entre a sede do município de residência e a sede do município da primeira dispensa.

g) Categoria de exposição: Esta variável estava disponível apenas no Sinan, e é coletada originalmente em nove categorias. Para este trabalho, foi combinada com o sexo do paciente e recategorizada em i. Homens que fazem sexo com homens (HSH); ii. Heterossexual; iii. Usuários de Drogas Injetáveis iv. Sanguínea (engloba três categorias: acidente com material biológico,

transusão e hemofílicos) e v. Ignorada. Na segunda parte do estudo a categoria “sanguínea” foi agrupada aos ignorados, devido ao pequeno número de indivíduos (n=38 ou 0,03% da população de estudo).

As variáveis raça/cor, escolaridade e município de residência são coletadas tanto no Siscel/Siclom quanto no Sinan. Neste trabalho, a fonte principal de informação foi considerada o Siscel/Siclom, sendo o Sinan utilizado apenas para complementar informações faltantes. Assim, nos casos de discordância foi mantida a informação do Siscel/Siclom. Esta decisão foi tomada, em especial pois o banco de cadastro do Siscel/Siclom pode ser atualizado, enquanto a informação no Sinan reflete somente a coletada no momento da notificação. A metodologia detalhada para a seleção das variáveis, nos casos de duplicidades ou inconsistências, está descrita no Apêndice 1.

- CD4 e carga viral

a) CV basal: Esta variável foi definida como a CV mensurada em até 100 dias antes do início da dispensa. Quando havia mais de uma, foi utilizada a mais próxima da primeira dispensa. Esta variável foi categorizada em 8 grupos, a saber: desconhecida, <40 (indetectável), 40 a 200, 201 a 1.000, 1.001 a 10.000, 10.001 a 50.000, 50.001 a 100.000 e mais de 100.000 cópias/mL.

b) CD4 basal: Esta variável foi definida como o CD4 mensurado entre 100 dias antes e 20 dias após o início da dispensa. Quando havia mais de um valor de CD4, foi priorizado o valor mais próximo da primeira dispensa mensurado entre -100 e 0 dias e, somente na ausência deste, o valor de CD4 entre os dias 1 e 20 após a primeira dispensa foi considerado. Foi categorizado em 6 grupos: desconhecido, <50, 50-99, 100 a 199, 200 a 349, 350 a 499 e 500 e mais células/ μ L.

– *Tratamento*

a) Esquema terapêutico, segundo drogas que o compõem: Esta variável diz respeito ao esquema terapêutico registrado na primeira dispensa do indivíduo, segundo os fármacos. Não foram avaliadas trocas de esquema posteriores. Esta variável é utilizada na primeira parte do estudo; os esquemas com menos de n=100 indivíduos foram agrupados em “outros”.

b) Esquema terapêutico, segundo classes das drogas: Nesta variável os fármacos foram agrupados segundo classes: INNTR, INTR e IP. Em consonância com a literatura, os IP foram apresentados como “IP” ou “IP/r”, indicando se tinham ou não *booster* de ritonavir associado. Havia também alguns pacientes em uso de fármacos de outras classes, tais como raltegravir (inibidor de integrase), maraviroque (antagonista do receptor CCR5) e enfuvirtida (inibidor de fusão), mas que devido ao número reduzido não aparecem nos resultados. Esta variável é utilizada na segunda parte do estudo; as combinações de classes com menos de n=100 indivíduos foram agrupados em “outros”.

c) Número de comprimidos por dia: esta variável foi criada de acordo com as recomendações posológicas de cada fármaco e a forma farmacêutica dispensada. Por exemplo, o efavirenz tem dose recomendada para adultos de 600mg 1x/dia; assim, assume-se que um indivíduo que retirou o efavirenz na formulação de 600mg toma 1 comprimido/dia desta droga, enquanto outro que retirou na formulação de 200 mg teria tomado 3 comprimidos/dia.

d) Frequência da dosagem: Esta variável foi agrupada em 1 vez/dia ou 2 vezes/dia. Esta variável também foi criada de acordo com as recomendações posológicas de cada fármaco. Por exemplo, se o indivíduo possui em seu esquema terapêutico a zidovudina, cuja recomendação é a administração de 12/12 horas, foi considerado que sua frequência de dosagem era 2x/dia.

4.4.1.4 Variável Dependente

– Resposta virológica aos 6 meses de TARV

Esta variável foi operacionalizada pela mensuração da CV em seis meses (desfecho) – Definida como a CV entre 90 e 270 dias após o início do tratamento. O protocolo do Ministério da Saúde preconiza que a resposta virológica ao tratamento, para fins de avaliação de sucesso ou falha terapêuticos, seja mensurada seis meses após o início do tratamento (Ministério da Saúde, 2013), que é o tempo considerado suficiente para que as PVHIV atinjam a supressão, em caso de adesão adequada e ausência de resistência ou fatores que comprometam a absorção das drogas. Assim, foi selecionada prioritariamente a primeira CV após 180 (e antes de 270) dias. No entanto, estudos demonstram que a maioria das pessoas respondem ao tratamento e atingem a supressão antes disto (Eshleman *et al.*, 2017). Assim, para os casos em que não havia exame realizado no período de 180 a 270 dias, mas havia no período de 90 a 180 dias, foi utilizada a última (i.e a mais próxima dos 180 dias) deste intervalo. Para a aplicação do modelo de regressão logística, esta CV foi categorizada em suprimida (0) e não suprimida (1=desfecho). O ponto de corte utilizado foi 200 cópias/mL, ainda que o limite de detecção do ensaio utilizado no Brasil no período seja de 40 cópias/mL. Esta escolha baseou-se no fato de que, neste estudo, foi utilizada apenas uma mensuração de CV e considerando que i) *blips* transitórios (escapes de viremia seguidos de nova indetecção viral) podem ocorrer, sem que apresentem relevância clínica ou prognóstica, e estes *blips* concentram-se na faixa de 50-200 cópias/mL e ii) as evidências atuais sobre o valor preditivo de viremias detectáveis porém baixas (i.e. abaixo de 200 cópias/mL), ainda que persistentes (em mais de uma mensuração seguida) são ainda conflitantes (Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC) *et al.*, 2015; Laprise *et al.*, 2013; Young *et al.*, 2015).

Os óbitos ocorridos no mesmo período da CV de desfecho (90-270 dias) foram também incluídos na análise, sendo estes pacientes classificados como não-supressão viral (1=desfecho).

5. RESULTADOS

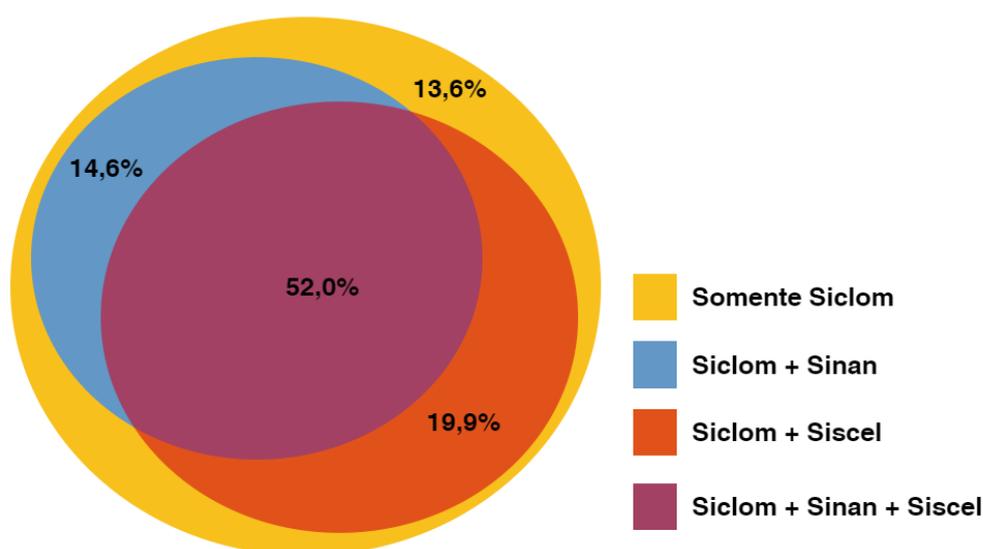
5.1 Análise descritiva

Esta primeira parte dos resultados diz respeito ao objetivo específico 1.

Perfil da coorte de pacientes adultos (15 a 80 anos) que iniciaram TARV em 2014-2015

No banco de trabalho, após as exclusões previamente descritas, constavam 133.666 indivíduos identificados no Siclom com início de TARV em 2014 e 2015. Estes pacientes foram assim identificados na primeira dispensa (Figura 3): 18.216 constavam apenas no Siclom, 19.462 constavam no Siclom e também no Sinan (i.e. estavam notificados), 26.538 constavam no Siclom e também no Siscel (i.e haviam realizado pelo menos um exame de CD4 ou CV em data anterior ou igual à dispensa) e 69.450 constavam nos três sistemas. Isto equivale a uma cobertura do Sinan (com respeito ao Siclom) de 66,6% de todos os pacientes da população de estudo.

Figura 3: Distribuição dos adultos que iniciaram TARV em 2014-2015 entre o Siclom, Siscel e Sinan.



A maioria dos indivíduos estudados era do sexo masculino (68,0%), das faixas etárias de 20 a 29 e 30 a 39 anos (31,9%, em ambas), e residentes no mesmo município da UDM da primeira dispensa (77,6%) (Tabela 1). As regiões Sudeste (43,3%), Sul (21,7%) e Nordeste (18,1%) concentraram a maior parte dos indivíduos. A maior parcela dos indivíduos tinha escolaridade de até 7 anos de estudo (27,7% do total ou 37,1% dentre os informados), com proporções semelhantes (23% aproximadamente) com 8 a 11 e com 12 e mais anos de estudo. Os pretos/pardos representavam 45,0% (ou 50,5% dentre os informados) dos indivíduos. A mediana (Q1-Q3) da idade ao início da TARV foi de 34 (27-43) anos (Tabela 1).

Tabela 1: Distribuição dos adultos que iniciaram TARV em 2014-2015 segundo variáveis sociodemográficas, CD4 e CV basais (n=133.666)

| Característica | n | % | Característica | n | % | | |
|-----------------------------------|----------------------|-------|----------------|-----------------------------------|-----------------|--------|------|
| Sexo + cat. exposição | HSH | 26197 | 19,6 | Distância (residência-UDM) | Mesmo município | 103759 | 77,6 |
| | Homem heterossexual | 19197 | 14,4 | | Até 50km | 16989 | 12,7 |
| | Homem UDI | 1468 | 1,1 | | 50 - 100km | 6069 | 4,5 |
| | Homem - sanguínea | 29 | 0,0 | | 100 - 200km | 4022 | 3,0 |
| | Homem - ignorado | 44013 | 32,9 | | > 200 km | 2827 | 2,1 |
| | Mulher heterossexual | 21783 | 16,3 | Região | Norte | 13146 | 9,8 |
| | Mulher UDI | 389 | 0,3 | | Nordeste | 24222 | 18,1 |
| | Mulher - sanguínea | 9 | 0 | | Sudeste | 57933 | 43,3 |
| Mulher - ignorado | 20581 | 15,4 | Sul | | 29051 | 21,7 | |
| Faixa etária | 15 a 19 | 5009 | 3,7 | Centro-Oeste | 9314 | 7,0 | |
| | 20 a 29 | 42605 | 31,9 | CD4 basal (cél/s/μL) | <50 | 6553 | 4,9 |
| | 30 a 39 | 42605 | 31,9 | | 50-99 | 5191 | 3,9 |
| | 40 a 59 | 38748 | 29,0 | | 100-199 | 8680 | 6,5 |
| | 60 a 80 | 4699 | 3,5 | | 200-349 | 15307 | 11,5 |
| | | | 350-499 | | 17591 | 13,2 | |
| Raça/cor | Branca | 57406 | 42,9 | 500+ | 24928 | 18,6 | |
| | Preta/Parda | 60090 | 45,0 | Desconhecido | 55416 | 41,5 | |
| | Amarela | 1126 | 0,8 | CV basal (cópias/mL) | <40 | 1604 | 1,2 |
| | Indígena | 257 | 0,2 | | 40-200 | 1456 | 1,1 |
| | Ignorada | 14787 | 11,1 | | 201-1.000 | 3356 | 2,5 |
| | | | 1.001-10.000 | | 14858 | 11,1 | |
| | | | 10.001-50.000 | | 20214 | 15,1 | |
| | | | 50.001-100.000 | | 9486 | 7,1 | |
| Escolaridade (anos estudo) | 0 a 7 | 36979 | 27,7 | 100.001+ | 24434 | 18,3 | |
| | 8 a 11 | 31465 | 23,5 | Desconhecida | 58258 | 43,6 | |
| | 12 e mais | 31264 | 23,4 | | | | |
| | Ignorada | 33958 | 25,4 | | | | |

O CD4 basal mediano foi de 379 (190-561) céls/ μ L, e uma proporção de 18,6% de pacientes tinha CD4 igual ou superior a 500 céls/ μ L (Tabela 1). A CV basal mediana foi de 37.720 (7.782-154.693) cópias/mL.

A proporção de ignorados variou entre 11,1% para raça/cor (variável presente em todos os sistemas) e 48,3% para a categoria de exposição (presente apenas no Sinan).

Em dezembro de 2013, o documento contendo os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos (PCDT-HIV) do MS recomendava como esquema preferencial de 1ª linha de tratamento 3TC+TDF+EFZ, com o uso de esquemas alternativos apenas em

Tabela 2: Distribuição dos adultos (total e por sexo) que iniciaram TARV em 2014-2015 segundo esquema de tratamento e adequação ao PCDT¹ (n=133.666)

| Esquema | n | % (Total) | % (Homens) | % (Mulheres) | Previsto no PCDT |
|-------------------|----------------|-------------|-------------|--------------|------------------|
| 3TC + TDF + EFZ | 99933 | 74,8 | 81,1 | 61,2 | Sim |
| 3TC + AZT + LPV/r | 9597 | 7,2 | 2,1 | 17,9 | Sim |
| 3TC + AZT + EFZ | 7422 | 5,6 | 5,9 | 4,9 | Sim |
| 3TC + TDF + LPV/r | 3675 | 2,7 | 2,2 | 3,9 | Sim |
| 3TC + TDF + ATV/r | 3474 | 2,6 | 2,4 | 3 | Sim |
| 3TC + ATV/r | 2735 | 2,0 | 1,9 | 2,3 | Não |
| 3TC + AZT + ATV/r | 1213 | 0,9 | 0,8 | 1,2 | Sim |
| 3TC + TDF + NVP | 1178 | 0,9 | 0,7 | 1,2 | Sim |
| 3TC + AZT + NVP | 1100 | 0,8 | 0,4 | 1,6 | Sim |
| 3TC + ABC + EFZ | 604 | 0,5 | 0,5 | 0,4 | Sim |
| 3TC + AZT + ATV | 296 | 0,2 | 0,2 | 0,4 | Não |
| 3TC + TDF + ATV | 259 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | Não |
| 3TC + TDF + FPV/r | 179 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | Sim |
| 3TC + FPV/r | 169 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | Não |
| 3TC + AZT + TDF | 155 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | Não |
| 3TC + ABC + LPV/r | 153 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | Sim |
| 3TC + ABC + ATV | 127 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | Não |
| Subtotal | 132.269 | 99,0 | 99,0 | 98,8 | - |
| OUTROS | 1397 | 1,0 | 1,0 | 1,2 | - |
| Previstos | 221 | 0,2 | 0,2 | 0,4 | Sim |
| Não previstos | 1176 | 0,9 | 0,8 | 0,7 | Não |

¹ A classificação de adequação foi baseada nos esquemas recomendados para início de TARV sem genotipagem, uma vez que não estavam disponíveis informações sobre genotipagem. Siglas: 3TC=Lamivudina, ABC=Abacavir, ATV=Atazanavir, AZT=Zidovudina, EFZ=Efavirenz, FPV=Fosamprenavir, LPV=Lopinavir, NVP=Nevirapina, TDF=Tenofovir

caso de gestação (o esquema recomendado era 3TC+AZT+LPV/r), contraindicação a alguma das drogas ou presença de algumas comorbidades, como, por exemplo, nefropatias. No total dos pacientes, 96,4% iniciaram TARV com esquemas previstos pelo PCDT-HIV (Tabela 2). Entre os homens, esse percentual foi de 96,6% e nas mulheres de 96,0%.

Na comparação dos perfis dos pacientes segundo sexo e categoria de exposição podem ser observadas diferenças expressivas entre os grupos. Merecem destaque os HSH, que, ao início da TARV, eram mais jovens, com maior CD4 e maior escolaridade, com mais de 50% deles com 12 anos ou mais de estudo. Os homens heterossexuais foram os que apresentaram início mais tardio da TARV, com CD4 mediano de 323 céls/ μ L (o que já caracteriza aids), e foram também os mais velhos (Tabela 3).

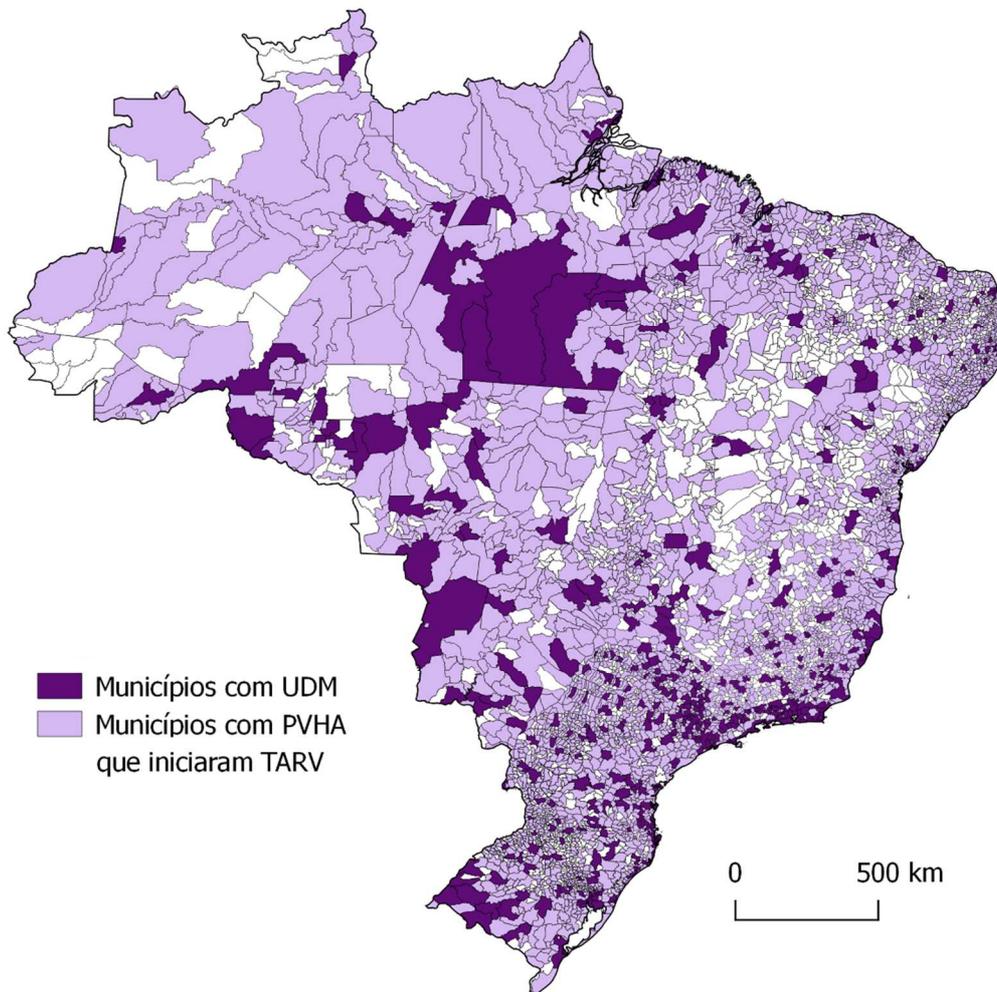
Tabela 3: Perfil comparativo dos sexos/categorias de exposição^a segundo idade (n=133.628), CD4 basal (n=78.223) e escolaridade (n=99.672).

| Categoria de exposição e sexo | Idade (em anos) (mediana, [Q1-Q3]) | CD4 basal (céls/μL) (mediana, [Q1-Q3]) | Escolaridade 12+ anos (%)^b |
|--------------------------------------|---|--|--|
| HSH | 29 (24-36) | 444 (276-614) | 51,4 |
| Homem heterossexual | 37 (30-46) | 323 (123-507) | 22,5 |
| Homem UDI | 36 (30-44) | 367 (138-549) | 16,3 |
| Homem - ignorado | 33 (27-42) | 334 (161-518) | 35,2 |
| Mulher heterossexual | 36 (28-46) | 402 (211-583) | 19,4 |
| Mulher UDI | 35 (28-43) | 424 (198-592) | 7,7 |
| Mulher - ignorado | 35 (27-45) | 379 (211-568) | 17,1 |

a) Foram excluídos os 38 indivíduos da categoria "Sanguínea"; b) proporção dentro os que possuíam esta informação disponível

Entre 2014-2015, as PVHA que iniciaram TARV estavam distribuídas em 3.930 municípios. Estas PVHA iniciaram TARV em 711 UDM distintas, que estavam distribuídas em 535, ou 13,6% dos 3.930 municípios com pelo menos um indivíduo residente iniciando TARV.

Figura 4: Mapa dos municípios brasileiros com UDM e com PVHA que iniciaram TARV¹, em 2014-2015.



1) todos os municípios que têm UDM também têm PVHA que iniciaram TARV (2014-2015)

5.2 Artigo

Esta segunda parte refere-se ao objetivo específico 2. Em seguida, é apresentada versão traduzida para o português do manuscrito “Factors associated with early virological response in HIV-infected individuals starting antiretroviral therapy in Brazil (2014-2015): results from a large HIV surveillance cohort”, aceito para publicação pela revista *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* em 5 de março de 2018. O artigo tem previsão de publicação *online* na página da revista até o final de março/2018 e na versão impressa de maio/2018.

Título: Fatores associados à resposta virológica inicial em indivíduos infectados pelo HIV iniciando terapia antirretroviral no Brasil (2014-2015): resultados de uma grande coorte de dados secundários de pacientes HIV+

Autoras: Mariana V MEIRELES^{1,2}, Ana Roberta P PASCOM², Elisabeth C DUARTE¹

Instituições: ¹ Núcleo de Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasil. ² Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, Aids e Hepatites Virais, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Brasil.

Resumo:

OBJETIVO: Identificar fatores - clínicos, sociodemográficos e relacionados ao tratamento - associados à resposta virológica inicial em adultos infectados pelo HIV que iniciaram a terapia antirretroviral (TARV) no Brasil em 2014-2015. **MÉTODOS:** Dados de quatro sistemas de informação do Ministério da Saúde do Brasil foram combinados para criar uma coorte histórica clínica. Modelos de regressão logística não-condicional foram utilizados para avaliar a probabilidade de não se alcançar a supressão viral (SV) inicial, definida como uma mensuração de carga viral (CV) > 200 cópias/mL ou óbito por causa básica aids registrados em 180 ± 90 dias após o início da TARV. **RESULTADOS:** Dos 76.950 pacientes, 64,8% eram do sexo masculino, idade, CD4+ e CV medianos foram, respectivamente, 34 anos, 378 céls/ μ L e

38.131 cópias/mL, e 85,2% alcançaram SV. Na análise multivariada, alguns fatores que aumentaram as chances de não-SV foram: contagens mais baixas de CD4+ e mais altas de CV, idade mais jovem, categorias de exposição heterossexual ou de uso de drogas injetáveis (em relação aos homens que fazem sexo com homens), menor nível educacional, raça preta/parda, maior número de comprimidos diários e maior frequência diária de dosagem; esquemas contendo inibidores de protease com *booster* de ritonavir foram semelhantes aos que continham inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, e superiores aos que continham inibidores de protease sem *booster* (todos os p-valores <0,001). Não houve diferença na probabilidade de supressão viral inicial entre pacientes com contagens de CD4+ 350-499 e 500 células/ μ L. **CONCLUSÕES:** Os achados endossam a decisão tomada no Brasil em 2013 de recomendar o início imediato da TARV, independentemente do estágio clínico ou níveis de CD4+. Vários fatores associados à resposta virológica inicial foram identificados e devem ser abordados para maximizar a adesão à TARV e as taxas de sucesso do tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: HIV; Terapia antirretroviral; Carga viral; Adesão; Estudos de Coorte; Brasil

Introdução

No final de 2016, havia 36,7 milhões de pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) em todo o mundo. No Brasil, esse valor era estimado em 830 mil, dos quais 498 mil (60%) estavam em tratamento antirretroviral (TARV)¹. No final de 2013, após a divulgação dos resultados iniciais do estudo HPTN 052², o Brasil foi pioneiro em recomendar o início da TARV para todas as PVHA, independente do estágio clínico ou da contagem de células T CD4+ (a partir deste ponto, chamada simplesmente de CD4+). As diretrizes nacionais publicadas à época também definiram lamivudina/tenofovir/efavirenz como o regime preferencial de primeira linha³. Inibidores de protease com *booster* de ritonavir eram recomendados como alternativa quando efavirenz e nevirapina eram contraindicados. O esquema preferencial para gestantes era lamivudina/zidovudina/lopinavir-ritonavir. Todos os medicamentos antirretrovirais (ARV) são fornecidos gratuitamente no Brasil desde 1996⁴.

A supressão da replicação viral é o objetivo principal da TARV⁵, pois permite a reconstituição imune⁶, estabiliza ou aumenta os níveis de CD4+⁷, previne a transmissão do HIV^{2,8}, diminui o risco de seleção de mutações resistentes aos medicamentos⁹ e reduz a morbimortalidade relacionada ao HIV¹⁰⁻¹³.

A resposta virológica inicial à TARV, comumente avaliada pela contagem de carga viral do HIV (CV) seis meses após o início do tratamento, é de particular interesse, já que tem importante valor prognóstico, tanto a curto quanto a longo prazo, para AIDS¹⁴⁻¹⁷ e mortalidade por qualquer causa^{11,15-}

17. A falha virológica inicial pode resultar de adesão insuficiente, presença de resistência primária a um ou mais ARV, fatores relacionados à absorção dos fármacos ou a interações medicamentosas, ou qualquer combinação destes fatores⁵. A avaliação dos níveis de CV no início do curso da TARV permite detectar potenciais barreiras à adesão e intervir imediatamente, a fim de evitar a progressão da doença ou desenvolvimento de resistência secundária¹⁰. Os objetivos deste estudo foram caracterizar a resposta virológica inicial em indivíduos infectados pelo HIV iniciando TARV no Brasil em 2014-2015 e descrever os fatores associados à falha em alcançar a supressão viral (SV) aos 6 meses em uma grande coorte de dados secundários de indivíduos HIV+.

Métodos

Este é um estudo de coorte histórica clínica baseado em dados programáticos coletados rotineiramente pelo Departamento de IST, Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde (DIAHV). Os dados foram obtidos a partir de quatro sistemas de informação: i. Sistema de Controle Logístico de Medicamentos Antirretrovirais (Siclom), que contém informações sobre todas as dispensas de ARV ocorridas no Brasil; ii. Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (Siscel), que registra todos os exames de CD4+ e CV realizados no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS); iii. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), que reúne as informações dos casos registrados de doenças e agravos de notificação compulsória, incluindo

a aids desde 1986 e a infecção pelo HIV desde 2014; e iv. Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), que contém as informações de todas as declarações de óbito ocorridos no território nacional. Somente óbitos de causa básica aids (B20 a B24), ocorridos até 31/12/2015 e somente notificações feitas até 30/06/2016 foram analisados. As bases de dados foram relacionadas por método probabilístico, através do software Reclinck III¹⁸, utilizando o nome do paciente, sexo, data de nascimento e nome da mãe. O método detalhado está descrito em outras publicações ^{19,20}.

A população de estudo foi composta de adultos (15 a 80 anos) virgens de tratamento que iniciaram TARV no Brasil entre janeiro de 2014 e dezembro de 2015, e que tinham seguimento laboratorial no SUS. Pacientes que morreram em menos de 90 dias após o início da terapia não foram considerados elegíveis, já que não tiveram tempo suficiente para beneficiarem-se da TARV e apresentarem o desfecho do estudo. Pacientes com três CV indetectáveis (<40 cópias/mL) consecutivas precedendo o início do tratamento também foram excluídos pois foram considerados como provavelmente não virgens de tratamento.

O desfecho do estudo – resposta virológica inicial – foi definida como a CV de seis meses, mensurada aos 180±90 dias após o início da TARV. Quando havia mais de uma CV realizada neste intervalo de tempo, a primeira medida após os 180 dias foi utilizada, ou, somente quando esta não estava disponível, a última entre 90-180 dias. A SV foi definida como CV ≤ 200 cópias/mL. Pacientes sem registro de CV mas com óbito por causa básica

aids neste mesmo intervalo (180 ± 90 dias) foram incluídos no grupo de não-SV.

Como os ARV são fornecidos gratuitamente pelo SUS e não há venda em farmácias privadas, o Siclom captura virtualmente todas as dispensas de TARV no país, enquanto o Siscel registra apenas contagens de CD4+ e CV realizadas no âmbito do SUS. Assim, pacientes com seguimento em serviços privados de saúde tipicamente têm suas informações registradas somente ao Siclom. Indivíduos sem nenhum registro no Siscel, seja na linha de base (ao início da TARV) ou no seguimento (180 ± 90 dias) não foram considerados elegíveis. Indivíduos que não apresentavam exames na linha de base mas apresentaram registro de CV de desfecho foram considerados elegíveis (Fig. 1).

As variáveis independentes foram sexo, categoria de exposição, idade, raça/cor, escolaridade (em anos de estudo), região de residência, distância entre os municípios de residência e da unidade dispensadora de medicamento (UDM) na qual o paciente buscava seus ARV, CD4+ e CV basais, esquema de tratamento (segundo as classes), número de comprimidos/dia e frequência diária de dosagem.

O CD4+ basal foi definido como a contagem registrada entre -100/+20 dias do início do tratamento e categorizado em sete grupos. A CV basal foi definida como a contagem registrada em até 100 dias antes do início do tratamento e categorizada em oito grupos. Os ensaios de CD4+ e CV foram

BD MultiTESTCD3/CD8/CD45/CD4 e Abbott Real Time HIV-1, respectivamente.

Todos os esquemas de tratamento registrados foram incluídos, estando ou não de acordo com os protocolos e recomendações nacionais ou internacionais vigentes à época. Foi utilizada uma abordagem de “intenção-de-continuar o tratamento” (*intention-to-continue-treatment approach*), ignorando, portanto, mudanças ou interrupções no tratamento durante o período de estudo. Os esquemas foram classificados em cinco grupos de acordo com as classes dos ARV: 2 inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTR) + 1 inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa (INNTR), 2 INTR + 1 inibidor de protease com *booster* de ritonavir (IP/r), 1 INTR + 1 IP/r, 2 INTR + 1 inibidor de protease sem *booster* (IP) e outros. A partir das formas farmacêuticas e apresentações dispensadas, foram computadas duas variáveis: número de comprimidos/soluções orais tomadas por dia [a partir daqui referidas como comprimidos/dias, apesar de que havia 227 (0,3%) pacientes que iniciaram com soluções orais], agrupados em 1, 2 a 5 e 6+; e frequência diária de dosagem, uma (1x) ou duas (2x) vezes ao dia.

A categoria de exposição é auto-reportada, coletada somente no Sinan e é categorizada hierarquicamente de acordo com a ordem do risco em usuário de droga injetável (UDI), parenteral (incluindo transfusões de sangue, acidentes ocupacionais), homens que fazem sexo com homens (HSH) e heterossexual. Os casos de transmissão parenteral (n=24) foram agrupados junto à categoria desconhecida devido ao reduzido número de casos. As

categorias de exposição finais foram unidas com o sexo, gerando sete categorias finais, buscando separar os indivíduos de acordo com suas vulnerabilidades e diferentes barreiras à adesão.

A raça/cor é coletada em cinco categorias [conforme preconizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)] que foram agrupadas da seguinte maneira (considerando similaridades entre indicadores sociais): branca/amarela, preta/parda, indígena e desconhecida. A escolaridade é coletada de forma diferente entre os sistemas de informação utilizados, e foi categorizada em um padrão que permitia o aproveitamento das informações disponíveis em todos eles, resultando em três grupos de anos de estudo.

A distância entre os municípios de residência e da UDM da primeira dispensa foi calculada, através do software Terraview 5.1.4, como uma linha reta entre as coordenadas das sedes dos municípios, obtidas do IBGE²¹ e agrupadas em 0km (mesmo município), ≤50km, 50-|100km, 100-|200km e >200km.

As associações entre as chances de não se alcançar a SV foram determinadas por razões de chances cruas (RC) e ajustadas (aRC) com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) baseadas em modelos de regressão logística não-condicional univariados e múltiplo. Variáveis elegíveis para a análise múltipla foram identificadas por apresentarem p-valor do teste de hipóteses < 0,20 na análise univariada. O modelo final foi selecionado usando a estratégia de seleção de variáveis “backwards”, considerando um p-valor≤0.05 como o ponto de corte para significância

estatística. As análises estatísticas foram feitas com o auxílio do pacote estatístico SPSS (SPSS Statistics for Windows, version 18.0.0, Chicago, Ill., USA). Foram realizadas análises de sensibilidade para compreender o impacto nos resultados do estudo de: i. incluir mensurações precoces de CV (90-180 dias) para definição do desfecho e ii. excluir da análise os pacientes que não apresentaram CV ou óbito no período de seguimento do estudo.

O estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (número do protocolo 096576/2016, aprovado em 03/10/2016).

RESULTADOS

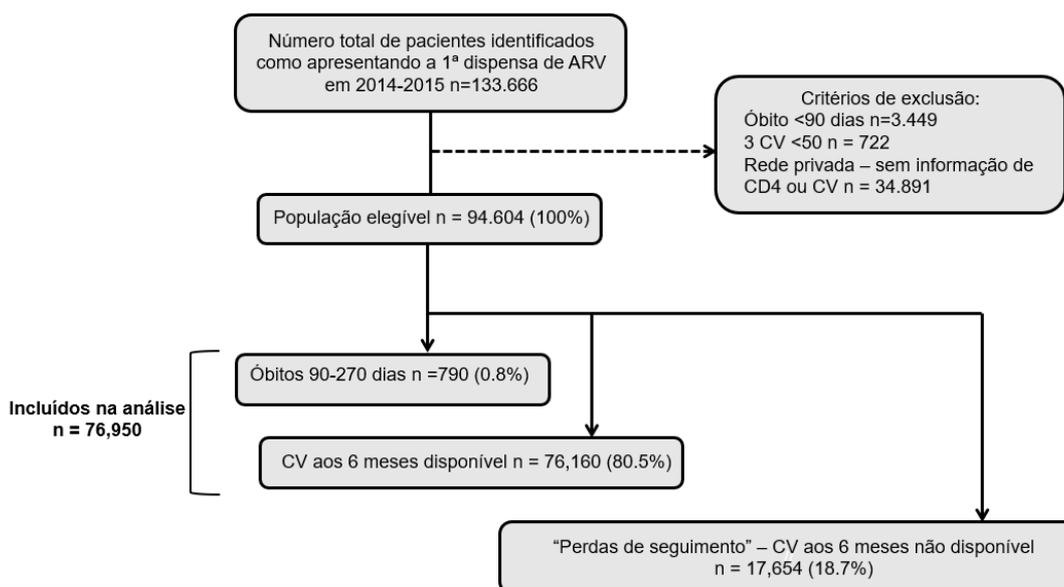
Um total de 133.666 pacientes entre 15-80 anos foram identificados como iniciando TARV em 2014 e 2015, 3.449 morreram antes de 90 dias e 94.604 apresentaram os critérios de inclusão, dos quais 17.654 (18,7%) não apresentavam nenhuma informação de CV ou óbito entre 180 ± 90 dias (Figura 1). Deste ponto em diante nos referimos aos últimos como perdas de seguimento, ainda que parte deles provavelmente migraram para a rede particular, como será discutido adiante. Portanto, 76.950 pacientes foram incluídos na análise principal.

Após o processo de relacionamento probabilístico, aproximadamente 7% de registros em duplicidade foram excluídos. Dos 133.666 pacientes que iniciaram TARV no período de estudo, 71,8% tinham pelo menos um registro

no Siscel, 66,5% estavam notificados ao Sinan e 3,2% foram identificados no SIM.

No total, 65.596 (85,2%) pacientes apresentaram SV, ou seja, CV aos seis meses <200 cópias/mL. Um total de 55.114 (71,6%) pacientes apresentou CV indetectável e 68.625 (89,2%) apresentaram CV<1.000 cópias/mL.

Figura 1: Fluxograma da população de estudo.



Características de linha de base

A população de estudo foi composta majoritariamente por homens (66,2%), com idade entre 20 e 59 anos [mediana 34, quartis 1 e 3 (Q1-Q3) 27-43], de baixa escolaridade (71,2% dos que dispunham desta informação tinham menos de 12 anos de estudo) (Tabela 1). Eles residiam em 3,422 municípios distintos e iniciaram tratamento em 711 UDM distribuídas em 531

municípios. A maioria (77,5%) dos pacientes residia no mesmo município da UDM e 9,5% residiam a mais de 50 km de distância.

Ao início do tratamento, o CD4+ e CV medianos (Q1-Q3) foram 378 (190-558) céls/ μ L e 38.131 (8.217-154.370) cópias/mL, respectivamente. Estas informações eram desconhecidas/não informadas para 23,4% e 26,8% dos pacientes, respectivamente.

Os esquemas terapêuticos mais comuns foram lamivudina/tenofovir/efavirenz (75,6%), lamivudina/zidovudina/lopinavir-ritonavir (7,0%), lamivudina/zidovudina/efavirenz (5,3%) e lamivudina/tenofovir/lopinavir-ritonavir (2,7%). Daqueles que iniciaram com lamivudina/tenofovir/efavirenz, 54,1% (31.479) iniciaram com a dose fixa combinada, em comprimido único. Um total de 74.293 (96,5%) pacientes iniciaram com 2 INTR + 1 INNTR ou 2 INTR + 1 IP/r, em concordância com as recomendações nacionais vigentes à época. Dos 1.777 pacientes em 1 INTR + 1IP/r e 428 em 2 INTR + 1 IP, 96,0% e 94,2% tinham o atazanavir como o IP em seus esquemas, respectivamente, enquanto que dentre os 10,348 que iniciaram com 2 INTR + 1IP/r, o lopinavir era o IP em 72,8% (dados não apresentados).

Fatores sociodemográficos e supressão viral (SV)

Maior probabilidade de não-SV foi observada em PVHA heterossexuais [homens aRC (Razão de chances ajustada) = 1,27; IC95%: 1,18, 1,37 e mulheres aRC=1,23; IC95%: 1,14, 1,32] e em UDI (homens aRC=1,78;

Tabela 1: Características, ao início da TARV, dos 76,950 pacientes virgens de tratamento incluídos na análise, proporção de perdas de seguimento em cada categoria (dentre os 94.604 pacientes elegíveis e proporção de supressão viral (CV<200 cópias/mL)

| | | n | % | % Perdas | SV (%) | IC95% |
|-------------------------------|-----------------------|--------|--------|----------|--------|-------------|
| Sexo + cat. exposição | HSH | 16.270 | (21,1) | 17,9 | 89,4 | (88,9-89,8) |
| | Homem heterossexual | 12.286 | (16,0) | 18,6 | 84,0 | (83,3-84,6) |
| | Homem UDI | 860 | (1,1) | 23,7 | 79,0 | (76,2-81,7) |
| | Homem desconhecido | 21.507 | (27,9) | 20,0 | 84,7 | (84,2-85,2) |
| | Mulher heterossexual | 14.531 | (18,9) | 16,8 | 84,6 | (84,1-85,2) |
| | Mulher UDI | 210 | (0,3) | 27,1 | 72,4 | (66,3-78,4) |
| | Mulher desconhecido | 11.286 | (14,7) | 19,0 | 83,3 | (82,6-84,0) |
| Idade (anos) | 15 a 19 | 2.798 | (3,6) | 24,0 | 81,9 | (80,5-83,3) |
| | 20 a 29 | 23.946 | (31,1) | 20,9 | 85,6 | (85,2-86,1) |
| | 30 a 39 | 24.218 | (31,5) | 18,7 | 84,7 | (84,3-85,2) |
| | 40 a 59 | 23.210 | (30,2) | 15,9 | 85,6 | (85,2-86,1) |
| | 60 a 80 | 2.778 | (3,6) | 15,0 | 86,8 | (85,5-88,0) |
| Raça/cor | Branca/Amarela | 33.535 | (43,6) | 16,7 | 86,4 | (86,1-86,8) |
| | Preta/Parda | 35.373 | (46,0) | 19,6 | 84,1 | (83,8-84,5) |
| | Indígena | 127 | (0,2) | 24,0 | 81,1 | (74,3-87,9) |
| | Desconhecida | 7.915 | (10,3) | 22,3 | 85,2 | (84,4-86,0) |
| Escolaridade (anos de estudo) | 0-7 | 23.229 | (30,2) | 19,8 | 82,0 | (81,5-82,5) |
| | 8-11 | 19.717 | (25,6) | 17,0 | 85,6 | (85,1-86,1) |
| | 12 ou mais | 17.365 | (22,6) | 16,6 | 89,5 | (89,0-89,9) |
| | Desconhecida | 16.639 | (21,6) | 21,0 | 84,9 | (84,4-85,5) |
| Região | Centro-Oeste | 5.185 | (6,7) | 20,6 | 86,3 | (85,3-87,2) |
| | Sul | 18.430 | (24,0) | 17,2 | 84,8 | (84,3-85,3) |
| | Sudeste | 32.665 | (42,4) | 17,8 | 86,4 | (86,0-86,8) |
| | Nordeste | 13.431 | (17,5) | 20,8 | 84,0 | (83,3-84,6) |
| | Norte | 7.239 | (9,4) | 20,8 | 82,8 | (82,0-83,7) |
| Distância* | Mesmo município (0km) | 59.641 | (77,5) | 18,6 | 85,7 | (85,4-86,7) |
| | ≤ 50km | 9.976 | (13,0) | 18,0 | 84,9 | (84,2-85,6) |
| | 50- 100km | 3.556 | (4,6) | 18,9 | 83,0 | (81,8-84,2) |
| | 100 - 200 km | 2.291 | (3,0) | 21,2 | 81,4 | (79,9-83,0) |
| | >200 km | 1.496 | (1,9) | 20,7 | 81,1 | (79,9-82,4) |
| CD4 Basal (cells/μL) | <50 | 4.895 | (6,4) | 18,0 | 75,1 | (73,8-76,3) |
| | 50-99 | 3.944 | (5,1) | 19,7 | 78,4 | (77,1-79,7) |
| | 100-199 | 6.582 | (8,6) | 22,1 | 82,9 | (82,0-83,8) |
| | 200-349 | 11.560 | (15,0) | 23,6 | 87,5 | (86,9-88,1) |
| | 350-499 | 13.383 | (17,4) | 23,3 | 89,7 | (89,2-90,2) |
| | 500+ | 18.618 | (24,2) | 23,6 | 90,3 | (89,9-90,8) |
| | Desconhecido | 17.968 | (23,4) | 2,0 | 80,4 | (79,8-80,9) |
| CV Basal (copies/mL) | < 40 | 598 | (0,8) | 31,6 | 95,2 | (93,4-96,9) |
| | 40-200 | 1090 | (1,2) | 24,5 | 93,7 | (92,2-95,1) |
| | 201-1.000 | 2.552 | (3,3) | 23,5 | 90,3 | (89,1-91,4) |
| | 1.001-10.000 | 11.310 | (14,7) | 23,5 | 90,4 | (89,8-90,9) |
| | 10.001-50.000 | 15.358 | (20,0) | 23,6 | 90,0 | (89,5-90,5) |
| | 50.001-100.000 | 7.101 | (9,2) | 24,3 | 88,0 | (87,2-88,7) |
| | 100.001+ | 18.299 | (23,8) | 22,1 | 80,3 | (79,7-80,8) |
| | Desconhecido | 20.642 | (26,8) | 2,7 | 81,0 | (80,5-81,5) |

(continua)

(continuação)

| | | | | | |
|--------------------------------|------------------|---------------|------|------|-------------|
| Tipo de esquema terapêutico ** | 2 NRTI + 1 NNRTI | 63.945 (83,1) | 18,8 | 86,3 | (86,0-86,5) |
| | 2 NRTI + 1 PI/r | 10.348 (13,4) | 18,1 | 79,8 | (79,0-80,5) |
| | 1 NRTI + 1 PI/r | 1.777 (2,3) | 18,3 | 84,1 | (82,4-85,8) |
| | 2 NRTI + 1 PI | 428 (0,6) | 17,1 | 77,3 | (73,4-81,3) |
| | Outros | 452 (0,6) | 20,1 | 77,9 | (74,0-81,7) |
| Comprimidos***/dia | 1 | 31.525 (41,0) | 19,2 | 87,6 | (87,2-87,9) |
| | 2-5 | 38.309 (49,8) | 18,4 | 84,7 | (84,3-85,1) |
| | 6+ | 7.116 (9,2) | 17,7 | 77,9 | (76,9-78,9) |
| Frequência de dosagem | 1x/dia | 63.274 (82,2) | 18,8 | 86,5 | (86,2-86,7) |
| | 2x/dia | 13.676 (17,8) | 18,1 | 79,5 | (78,8-80,2) |

* Distância entre os municípios de residência e da dispensa; **INTR: inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, INNTR: inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa, IP/r: inibidores de protease com *booster* de ritonavir, IP: inibidores de protease sem *booster* de ritonavir; ***inclui soluções orais.

IC95%: 1,49, 2,13 e mulheres aRC=2,41; IC95%: 1,75, 3,32) quando comparados aos HSH. Maior probabilidade de não-SV também foi observada em indivíduos pretos/pardos (aRC=1,12; IC95%: 1,07, 1,18) do que em brancos/amarelos. Pacientes mais jovens apresentaram também maior probabilidade de não-SV, com um gradiente que foi de aRC=1,90 (IC95%: 1,63, 2,21) em PVHA de 15-19 anos até aRC=1,19 (IC95%: 1,06, 1,34) naquelas com 40-59 anos, em comparação com aqueles de 60+ anos. A escolaridade mais elevada mostrou-se como um fator de proteção; PVHA com menos de 8 anos de estudo apresentaram maior probabilidade de não-SV (aRC=1,64 IC95%: 1,54, 1,75) em relação àqueles com 12 anos ou mais.

Pacientes que viviam no Centro-Oeste apresentaram as maiores chances de alcançar a SV, e aqueles nas regiões Sul e Norte (aRC 1,25; IC95%: 1,14, 1,37 e aRC 1,27; IC95%: 1,14, 1,40) apresentaram as menores. Pacientes que residiam em municípios distantes da UDM em que buscavam sua medicação apresentaram SV mais baixa (>200 km aRC=1,27; IC95%:

1,11, 1,46 e 100-|200 km aRC=1,16 IC95%: 1,04, 1,30), em relação àqueles que residiam no mesmo município.

CD4+ e CV basais e supressão viral (SV)

As chances de SV foram equivalentes em PVHA que iniciaram terapia com CD4+ 500+ céls/ μ L e 350-500 céls/ μ L (aRC=1,01; IC95%: 0,93, 1,08) e mais altas nestes que naqueles com contagens mais baixas de CD4+, atingindo uma aRC=2,23 (IC95%: 2,04, 2,44) na faixa de <50 céls/ μ L. Em relação àqueles que iniciaram o tratamento com CV 40-200 cópias/mL, foi observado um gradiente de aRC=1,62 (IC95%: 1,23, 2,14) até aRC=3,18 (IC95%: 2,44, 4,08) naqueles com contagens entre 201-1,000 mais de 100,000, respectivamente.

Fatores relacionados ao esquema terapêutico e supressão viral (SV)

Esquemas contendo 2 INTR + 1 INNTR foram superiores a todos os demais com relação à associação com a SV na análise univariada. Por outro lado, no modelo múltiplo eles foram semelhantes aos esquemas com 2 INTR + 1 IP/r (aRC=1,06; IC95%: 0,96, 1,17) e 1 INTR + 1 IP/r (aRC=1,10; IC95%: 0,96, 1,25). Pacientes que iniciaram com 2 INTR + 1 PI (aRC=1,58; IC95%: 1,25, 2,00) ou outros esquemas (aRC=1,26; IC95%: 1,00, 1,60) apresentaram menores chances de SV. O aumento do número de comprimidos/dia (aRC 2-5 comprimidos/dia=1,18; IC95%: 1,12, 1,24, e aRC 6+ comprimidos/dia=1,41;

Tabela 2: Resultados dos modelos de regressão logística univariados e múltiplo para a não-supressão viral aos 6 meses de tratamento.

| | | Univariado | | Múltiplo | |
|-------------------------------|------------------|------------|-------------|----------|-------------|
| | | RC | IC95% | aRC | IC95% |
| Sexo + cat. exposição | HSH | 1 | | 1 | |
| | Homem | 1,61 | (1,50-1,72) | 1,27 | (1,18-1,37) |
| | Homem UDI | 2,24 | (1,89-2,66) | 1,78 | (1,49-2,13) |
| | Homem | 1,52 | (1,43-1,62) | 1,29 | (1,20-1,38) |
| | Mulher | 1,53 | (1,43-1,63) | 1,23 | (1,14-1,32) |
| | Mulher UDI | 3,21 | (2,36-4,36) | 2,41 | (1,75-3,32) |
| | Mulher | 1,69 | (1,57-1,81) | 1,33 | (1,23-1,44) |
| Idade (anos) | 15 a 19 | 1,45 | (1,26-1,68) | 1,90 | (1,63-2,21) |
| | 20 a 29 | 1,10 | (0,98-1,24) | 1,52 | (1,35-1,72) |
| | 30 a 39 | 1,19 | (1,06-1,33) | 1,41 | (1,26-1,59) |
| | 40 a 59 | 1,10 | (0,98-1,24) | 1,19 | (1,06-1,34) |
| | 60 a 80 | 1 | | 1 | |
| Raça/cor | Branca/Amarela | 1 | | 1 | |
| | Preta/Parda | 1,20 | (1,15-1,25) | 1,12 | (1,07-1,18) |
| | Indígena | 1,48 | (0,95-2,32) | 1,36 | (0,86-2,14) |
| | Desconhecido | 1,11 | (1,03-1,19) | 1,05 | (0,97-1,15) |
| Escolaridade (anos de estudo) | 0-7 | 1,86 | (1,75-1,97) | 1,64 | (1,54-1,75) |
| | 8-11 | 1,43 | (1,34-1,52) | 1,33 | (1,25-1,42) |
| | 12 ou mais | 1 | | 1 | |
| | Desconhecido | 1,51 | (1,41-1,61) | 1,33 | (1,23-1,43) |
| Região | Centro-Oeste | 1 | | 1 | |
| | Sul | 1,13 | (1,03-1,23) | 1,25 | (1,14-1,37) |
| | Sudeste | 0,99 | (0,91-1,08) | 1,11 | (1,01-1,21) |
| | Nordeste | 1,20 | (1,10-1,31) | 1,12 | (1,02-1,23) |
| | Norte | 1,30 | (1,18-1,44) | 1,27 | (1,14-1,40) |
| Distância* | Mesmo município | 1 | | 1 | |
| | ≤ 50km | 1,07 | (1,00-1,13) | 1,00 | (0,94-1,06) |
| | 50- 100km | 1,23 | (1,12-1,34) | 1,07 | (0,97-1,17) |
| | 100 - 200 km | 1,36 | (1,23-1,52) | 1,16 | (1,04-1,30) |
| | >200 km | 1,43 | (1,26-1,63) | 1,27 | (1,11-1,46) |
| CD4 Basal (cél/s/μL) | <50 | 3,11 | (2,87-3,37) | 2,23 | (2,04-2,43) |
| | 50-99 | 2,58 | (2,36-2,83) | 1,88 | (1,70-2,07) |
| | 100-199 | 1,93 | (1,78-2,09) | 1,49 | (1,37-1,63) |
| | 200-349 | 1,34 | (1,24-1,44) | 1,14 | (1,06-1,23) |
| | 350-499 | 1,08 | (1,00-1,16) | 1,01 | (0,93-1,08) |
| | 500+ | 1 | | 1 | |
| | Desconhecido | 2,29 | (2,15-2,43) | 1,72 | (1,56-1,90) |
| CV Basal** (cópias/mL) | <40 | ,75 | (0,48-1,18) | ,75 | (0,49-1,14) |
| | 40-200 | 1 | | 1 | |
| | 201-1.000 | 1,59 | (1,21-2,10) | 1,60 | (1,20-2,14) |
| | 1.001-10.000 | 1,57 | (1,22-2,02) | 1,68 | (1,28-2,19) |
| | 10.001-50.000 | 1,64 | (1,28-2,11) | 1,78 | (1,36-2,32) |
| | 50.001-100.000 | 2,02 | (1,57-2,61) | 2,10 | (1,60-2,75) |
| | 100.001+ | 3,64 | (2,85-4,66) | 3,14 | (2,41-4,09) |
| | Desconhecido | 3,47 | (2,71-4,44) | 2,51 | (1,91-3,29) |
| | | | | | |
| Tipo de esquema*** | 2 NRTI + 1 NNRTI | 1 | | 1 | |
| | 2 NRTI + 1 PI/r | 1,59 | (1,51-1,68) | 1,06 | (0,96-1,17) |
| | 1 NRTI + 1 PI/r | 1,18 | (1,04-1,35) | 1,10 | (0,96-1,25) |
| | 2 NRTI + 1 PI | 1,84 | (1,47-2,31) | 1,58 | (1,25-2,00) |
| | Outros | 1,78 | (1,43-2,23) | 1,26 | (1,00-1,60) |

(continua)

(continuação)

| | | | |
|-----------------------|--------|------------------|------------------|
| Comprimidos****/dia | 1 | 1 | 1 |
| | 2-5 | 1,27 (1,22-1,33) | 1,18 (1,12-1,24) |
| | 6+ | 2,00 (1,87-2,13) | 1,41 (1,24-1,59) |
| Frequência de dosagem | 1x/dia | 1 | 1 |
| | 2x/dia | 1,65 (1,57-1,73) | 1,29 (1,20-1,39) |

*Distância entre os municípios de residência e da dispensa; ** Optou-se por não estabelecer o grupo com CV indetectável como referência devido à incerteza quanto a serem de fato virgens de tratamento. ***INTR: inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, INNTR: inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa, IP/r: inibidores de protease com booster de ritonavir, IP: inibidores de protease sem booster de ritonavir; ****inclui soluções orais. n=227 (0.3%). (a) As RC referem-se às chances de não se alcançar a SV; (b) Todas as variáveis apresentaram p-valores <0.001 na análise univariada

IC95%: 1,24, 1,59, em relação à dose fixa combinada), bem como da frequência diária de dosagem (aRC 2x/dia=1,29; IC95%: 1,20, 1,39, em relação a 1x/dia) aumentaram as chances de não-SV.

Análise de sensibilidade

O tempo mediano (e quartis Q1-Q3) de mensuração do desfecho (SV) foi de 188 (145-227) dias. A probabilidade de SV foi ligeiramente mais baixa entre os pacientes cuja CV foi mensurada em menos de 114 dias (10,4%). A exclusão destes pacientes não alterou os resultados do modelo de maneira importante, com exceção da variável idade (aRC foram maiores com a exclusão).

A proporção de indivíduos em perda de seguimento em cada categoria é apresentada na Tabela 1. Em 63,2% dos indivíduos em perda de seguimento houve pelo menos uma dispensa de ARV nos 180±30 dias após o início do tratamento; nos 76.950 indivíduos incluídos na análise principal esta proporção foi de 88,9%.

Assumindo-se todos os indivíduos em perda de seguimento como apresentando CV>200 cópias/mL, a SV caiu para 69,3% e, em geral, a força das associações foi atenuada, mas seus gradientes entre as categorias de cada variável foram mantidos. A SV elevou-se a 88,0% ao se assumir estes pacientes como apresentando CV<200 cópias/mL, e mudanças muito discretas nas aRC foram observadas.

DISCUSSÃO

Neste estudo com grande tamanho amostral e de base populacional, conduzido nos dois anos após a implementação da estratégia do TasP (*Treatment as prevention*) no Brasil, observou-se que uma combinação de diversos fatores - clínicos, sociodemográficos e relacionados à terapia – influencia a probabilidade de se alcançar a supressão viral durante a resposta inicial à TARV. Dentre os fatores que aumentam a probabilidade de não-SV estão contagens mais baixas de CD4+ e mais altas de CV ao início da terapia, raça/cor preta/parda, menor escolaridade, tipo de esquema terapêutico, carga diária de comprimidos e frequência diária de dosagem.

Foram encontrados gradientes de aumento de risco de não-SV com contagens decrescentes de CD4+ e ascendentes de CV ao início do tratamento, o que é consistente com estudos anteriores²²⁻²⁴. Um resultado importante foi a ausência de diferença entre os indivíduos que iniciaram TARV com contagens de CD4+ de 350-499 céls/ μ L e 500+ céls/ μ L. Este achado ajuda a mitigar preocupações e questionamentos que foram levantados sobre

uma potencial pior adesão em PVHA que iniciam a terapia com altas contagens de CD4+ (e portanto, geralmente bem clinicamente)^{25,26}. Outro achado relevante foi que um quarto dos pacientes ainda inicia o tratamento com CD4+ <200 céls/ μ L, o que provavelmente reflete barreiras de acesso ao diagnóstico.

Pacientes de menor escolaridade e da raça/cor preta/parda apresentaram pior resposta virológica inicial ao tratamento neste estudo. A escolaridade, que provavelmente se relaciona ao acesso à informação dos pacientes, já havia se mostrado um importante fator prognóstico para supressão viral e adesão à TARV em outros estudos conduzidos no Brasil^{27,28}. Ademais, no Brasil, raça e escolaridade são sabidamente associados ao nível de renda²⁹, que também interfere na adesão³⁰. Existem grandes inequidades no acesso ao cuidado em saúde no Brasil, e raça e escolaridade estão entre os fatores com as mais altas disparidades observadas^{31,32}; estão também associados à discriminação relatada por usuários nos serviços de saúde³³. O presente estudo mostra que estes dois fatores impactam em desfechos relacionados à TARV, sugerindo a necessidade de estudos que examinem disparidades no acesso ou na qualidade dos serviços, no contexto específico do HIV/aids.

Foram encontradas chances maiores de não-supressão entre indivíduos que residiam em municípios localizados a maiores distâncias das UDM. A distância aos serviços é uma barreira à adesão frequentemente reportada³⁴, e no Brasil os serviços de atenção especializada ao HIV/aids e

as UDM estão, em geral, concentrados em grandes centros urbanos. Há recomendações recentes no sentido de descentralizar o cuidado de pacientes assintomáticos e com altas contagens de CD4+ para serviços de atenção básica, que estão localizados em cerca de 95% dos municípios brasileiros. No entanto, a dispensação de ARV mantém-se concentrada em menos de 800 UDM, presente em menos de 15% dos municípios. Isto faz com que pacientes que residem em municípios de pequeno porte por vezes tenham que viajar longas distâncias para buscar sua medicação. À luz disso, esforços devem ser envidados para melhorar o acesso geográfico dos pacientes à TARV e aos serviços de HIV, especialmente em regiões mais remotas.

Em consonância com estudos anteriores^{24,35}, também encontramos a idade mais jovem como um importante fator de risco para a não-SV, o que está provavelmente associado com níveis mais baixos de adesão, em especial entre os adultos jovens e adolescentes³⁶.

Na análise ajustada, os HSH apresentaram os mais altos níveis de SV, seguidos pelos heterossexuais e os indivíduos de categoria desconhecida, tanto do sexo masculino quanto do feminino. Este achado sugere níveis mais altos de adesão entre os HSH, ao menos durante os seis meses iniciais da terapia. Nós não encontramos outros estudos que comparassem a resposta virológica inicial entre HSH e outros grupos no Brasil, mas alguns reportaram níveis mais baixos de adesão entre mulheres quando comparadas aos homens (em geral, sem considerar a orientação sexual)^{30,37}. O Brasil apresenta uma epidemia de HIV altamente concentrada^{38,39}, e é possível que

homens gays possuem em geral maior acesso a suporte social após o diagnóstico de HIV, seja dentro de seus círculos sociais ou através de organizações não-governamentais, e podem também apresentar menos medo de revelar seu estado sorológico HIV+ para amigos e parceiros, ambos fatores constituindo facilitadores para a adesão^{40,41}.

A SV não diferiu, na análise ajustada, entre pacientes iniciando com 2 INTR + 1 INNTR, 2 INTR + 1 IP/r ou 1 INTR + 1 IP/r. Este é um achado curioso dado que 1 INTR + 1 IP/r não é um regime preconizado pelo protocolo de tratamento brasileiro. Lopinavir-ritonavir/lamivudina foi não-inferior a Lopinavir-ritonavir com 2 INTR em um ensaio clínico recente⁴² e é atualmente considerado uma escolha alternativa de esquema de primeira linha no protocolo dos EUA⁴³. Surpreendentemente, o IP mais comumente encontrado nos esquemas do tipo 1 INTR + 1 IP/r foi o atazanavir, para o qual não encontramos nenhum ensaio clínico randomizado nesta combinação. Diante disso, este achado deve ser interpretado com cautela, já que não há informações sobre eficácia de longo prazo ou risco de seleção de mutações de resistência. IP sem *booster* apresentaram as menores chances de SV, o que é consistente com outros estudos e uma recente metanálise que encontrou uma menor eficácia tanto para o atazanavir quanto outros IP sem *booster*⁴⁴. Esforços devem ser empreendidos pelo Ministério da Saúde no sentido de investigar e desencorajar estas escolhas de tratamento sem embasamento científico e não preconizadas, bem como de prover treinamento adequado para preveni-las.

Maiores carga diária de comprimidos e frequência de dosagem aumentaram as chances de não-supressão, corroborando estudos anteriores^{34,45,46}. É válido destacar o provável impacto destas duas variáveis na efetividade observada de 2 INTR + 1IP/r em comparação com 2 INTR + 1 INNTR. Esquemas contendo IP são majoritariamente administrados duas vezes ao dia e em mais de 6 comprimidos, e neste estudo 2 INTR + 1 IP/r apresentaram uma RC não ajustada de 1,59 que caiu para 1,06 (sem diferença significativa estatisticamente) na análise ajustada.

Nossos resultados devem ser considerados sob a luz de algumas limitações. O Siscel e o Siclom foram desenvolvidos primariamente para fins logísticos e de pagamento e, por esta razão, prescindem de diversos fatores importantes tais como estágio clínico, gravidez e categoria de exposição. Esta última foi obtida a partir do Sinan, mas nem todos os pacientes são reportados a este sistema, e, mesmo dentre os que foram, a completude desta variável não era ideal, resultando em um total de 40% da população de estudo com esta variável desconhecida. A combinação das variáveis sexo e categoria de exposição nos ajudou a melhor classificar este grupo desconhecido para o objetivo da análise e para o melhor direcionamento de ações em saúde pública. Raça/cor e escolaridade constam em todos os sistemas, mas ainda assim havia 10-20% de ignorados. Ademais, outros fatores de risco para adesão, como o uso excessivo de álcool ou drogas³⁴ ou a presença de sintomas depressivos²⁸ não puderam ser mensurados. A distância entre a residência e a UDM não pôde ser computada utilizando-se os endereços

exatos, o que pode ter comprometido a acurácia da variável e possivelmente subestimado o seu papel na probabilidade de SV.

Ademais, não havia nenhuma informação, no nível individual, sobre resistência primária aos ARV. A genotipagem pré-tratamento é recomendada no Brasil somente para gestantes e PVHA que foram infectadas por parceiros expostos (previamente ou no momento da transmissão) à TARV, e os resultados dessas genotipagens não puderam ser associados às bases de dados utilizadas neste estudo. Não obstante, o Brasil apresenta uma baixa prevalência de resistência primária⁴⁷.

Além disso, apesar de o Siclom registrar virtualmente todas as dispensas de ARV no país, o Siscel capta apenas exames realizados no SUS, portanto, as inferências deste estudo são restritas aos pacientes que utilizam laboratórios públicos, e podem não ser aplicáveis a pacientes seguidos exclusivamente na rede privada de saúde. A cobertura de planos de saúde privados era estimada em 25% em dezembro de 2014⁴⁸. O acesso a estes planos está comumente relacionado aos vínculos empregatícios dos segurados, o que causa uma oscilação frequente entre o uso de serviços de saúde públicos e privados⁴⁹. De fato, cerca de 18 mil e 21 mil pacientes não apresentavam informações de CD4+ e/ou CV ao início do tratamento mas apresentaram registro da CV de desfecho (sugerindo uma possível migração do setor privado para o público). Inversamente, cerca de 18 mil apresentaram os exames basais mas nenhuma informação de seguimento (sugerindo abandono de tratamento e do seguimento clínico ou migração do setor público

para o privado). O primeiro grupo foi incluído nos modelos com as categorias desconhecidas para CD4+ e/ou CV, e os últimos foram considerados perdas de seguimento. A partir da informação sobre as dispensas no seguimento, que foram consideravelmente (cerca de 25%) mais baixas no grupo das perdas de seguimento, pode-se assumir que uma parte destes indivíduos de fato tenha se desvinculado do cuidado ao HIV, mas não foi possível discernir estes indivíduos dos casos de migração para a rede privada. De qualquer maneira, a análise de sensibilidade realizada com este grupo não alterou substancialmente os resultados do estudo.

Este estudo consolida dados de quatro sistemas de informação distintos e os legitima como fontes valiosas de informação para o estudo de desfechos relacionados à TARV, apesar das limitações intrínsecas ao uso de dados secundários. Ainda que seja recomendável a condução de outros estudos no país, incluindo períodos mais longos de seguimento e uso de dados primários, este estudo trouxe informações atuais sobre a resposta virológica inicial ao tratamento, após a implementação da estratégia TasP. Esta é, até onde vai nosso conhecimento, a primeira vez que este desfecho é estudado utilizando-se estas bases de dados no nível nacional. Nossos achados endossam a decisão tomada em 2013 de recomendar o início imediato da terapia para todas as PVHA, independente da faixa de CD4+ ou estágio clínico da infecção. Ademais, fornece aos gestores e tomadores de decisão em saúde valiosas informações acerca de vulnerabilidades que parecem impactar nos desfechos iniciais da TARV. Estas informações podem ser utilizadas para identificar grupos de pacientes nos quais deve-se focar a

atenção com vistas à melhoria da adesão e do sucesso terapêutico dos antirretrovirais.

Agradecimentos:

Gostaríamos de agradecer ao Departamento de IST, Aids e Hepatites Virais por fornecer as bases de dados utilizadas neste estudo, bem como a Ronaldo Coelho e Walter Massa Ramalho por suas valiosas contribuições a este trabalho.

Nenhum financiamento foi recebido para a condução deste estudo.

As autoras declaram não possuir conflitos de interesse.

Contribuições: As três autoras participaram na concepção e desenho do estudo, Meireles MV e Duarte EC conduziram as análises estatísticas e a preparação do manuscrito, e as três autoras revisaram e aprovaram o manuscrito final.

Referências

1. UNAIDS. Ending AIDS: progress towards the 90–90–90 targets. 2017. http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/20170720_Global_AIDS_update_2017. Accessed September 15, 2017.
2. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(6):493-505. doi:10.1056/NEJMoa1105243.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. 2013. <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>.
4. *Federal Law 9,313. Brazil, November 13th 1996.* http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9313.htm.
5. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. 2016;(June). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27466667>. Accessed September 17, 2017.
6. Guihot A, Bourgarit A, Carcelain G, Autran B. Immune reconstitution after a decade of combined antiretroviral therapies for human immunodeficiency virus. *Trends Immunol*. 2011;32(3):131-137. doi:10.1016/j.it.2010.12.002.
7. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9585):407-413. doi:10.1016/S0140-6736(07)60948-9.
8. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, 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;316(2):171-181. doi:10.1001/jama.2016.5148.
9. Laut K, Shepherd LC, Pedersen C, et al. Associations between HIV-RNA-based indicators and virological and clinical outcomes. *AIDS*. May 2016. doi:10.1097/QAD.0000000000001144.
 10. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2016;316(2):191-210. doi:10.1001/jama.2016.8900.
 11. Lee JS, Cole SR, Richardson DB, et al. Incomplete viral suppression and mortality in HIV patients after antiretroviral therapy initiation. *AIDS*. 2017;31(14):1989-1997. doi:10.1097/QAD.0000000000001573.
 12. Mugavero MJ, Napravnik S, Cole SR, et al. Viremia copy-years predicts mortality among treatment-naive HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2011;53(9):927-935. doi:10.1093/cid/cir526.
 13. Gutierrez F, Padilla S, Masiá M, et al. Clinical Outcome of HIV-Infected Patients with Sustained Virologic Response to Antiretroviral Therapy: Long-Term Follow-Up of a Multicenter Cohort. Zhang L, ed. *PLoS One*. 2006;1(1):e89. doi:10.1371/journal.pone.0000089.
 14. Lanoy E, May M, Mocroft A, et al. Prognosis of patients treated with cART from 36 months after initiation, according to current and previous CD4 cell count and plasma HIV-1 RNA measurements. *AIDS*. 2009;23(16):2199-2208. doi:10.1097/QAD.0b013e3283305a00.
 15. Grabar S, Le Moing V, Goujard C, et al. Response to highly active antiretroviral therapy at 6 months and long-term disease progression in HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;39(3):284-292.
 16. May M, Sterne JAC, Sabin C, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS*. 2007;21(9):1185-1197.

doi:10.1097/QAD.0b013e328133f285.

17. Chêne G, Sterne JAC, May M, et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet (London, England)*. 2003;362(9385):679-686. doi:10.1016/S0140-6736(03)14229-8.
18. OpenReclink. <http://reclink.sourceforge.net/>. Accessed September 6, 2017.
19. Ministry of Health of Brazil. *Boletim Epidemiológico HIV Aids 2016*. Brasília; 2016. http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59291/boletim_2016_1_pdf_16375.pdf.
20. Fonseca MGP, Coeli CM, de Fátima de Araújo Lucena F, Veloso VG, Carvalho MS. Accuracy of a probabilistic record linkage strategy applied to identify deaths among cases reported to the Brazilian AIDS surveillance database. *Cad Saude Publica*. 2010;26(7):1431-1438. doi:10.1590/S0102-311X2010000700022.
21. IBGE - Brazilian Institute of Geography and Statistics. <https://ww2.ibge.gov.br/english/>. Accessed October 12, 2017.
22. Rohr JK, Ive P, Horsburgh CR, et al. Developing a predictive risk model for first-line antiretroviral therapy failure in South Africa. *J Int AIDS Soc*. 19(1):20987. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27677395>. Accessed October 14, 2017.
23. Tran DA, Wilson DP, Shakeshaft A, Ngo AD, Doran C, Zhang L. Determinants of virological failure after 1 year's antiretroviral therapy in Vietnamese people with HIV: findings from a retrospective cohort of 13 outpatient clinics in six provinces. *Sex Transm Infect*. 2014;90(7):538-544. doi:10.1136/sextrans-2013-051353.
24. Bulage L, Ssewanyana I, Nankabirwa V, et al. Factors Associated with Virological Non-suppression among HIV-Positive Patients on

- Antiretroviral Therapy in Uganda, August 2014-July 2015. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):326. doi:10.1186/s12879-017-2428-3.
25. Lockman S, Sax P. Treatment-for-prevention: clinical considerations. *Curr Opin HIV AIDS.* 2012;7(2):131-139. doi:10.1097/COH.0b013e32834fcf6b.
 26. Torian L V., Xia Q. Achievement and maintenance of viral suppression in persons newly diagnosed with HIV, New York City, 2006-2009: using population surveillance data to measure the treatment part of “test and treat”. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63(3):379-386. doi:10.1097/QAI.0b013e3182926b02.
 27. Martin DA, Luz PM, Lake JE, et al. Improved virologic outcomes over time for HIV-infected patients on antiretroviral therapy in a cohort from Rio de Janeiro, 1997-2011. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):322. doi:10.1186/1471-2334-14-322.
 28. Campos LN, Guimarães MDC, Remien RH. Anxiety and depression symptoms as risk factors for non-adherence to antiretroviral therapy in Brazil. *AIDS Behav.* 2010;14(2):289-299. doi:10.1007/s10461-008-9435-8.
 29. Ferreira FHG, Leite PG, Litchfield JA. The rise and fall of Brazilian inequality: 1981–2004. *Macroecon Dyn.* 2008;12(S2):199-230. doi:10.1017/S1365100507070137.
 30. Hanif H, Bastos FI, Malta M, et al. Individual and contextual factors of influence on adherence to antiretrovirals among people attending public clinics in Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Public Health.* 2013;13(1):574. doi:10.1186/1471-2458-13-574.
 31. Boccolini CS, de Souza Junior PRB. Inequities in Healthcare utilization: results of the Brazilian National Health Survey, 2013. *Int J Equity Health.* 2016;15(1):150. doi:10.1186/s12939-016-0444-3.
 32. Stopa SR, Malta DC, Monteiro CN, Szwarcwald CL, Goldbaum M, Cesar

- CLG. Use of and access to health services in Brazil, 2013 National Health Survey. *Rev Saude Publica*. 2017;51(suppl 1):3s. doi:10.1590/S1518-8787.2017051000074.
33. Boccolini CS, Boccolini P de MM, Damacena GN, Ferreira AP de S, Szwarcwald CL. Factors associated with perceived discrimination in health services of Brazil: Results of the Brazilian National Health Survey, 2013. *Cien Saude Colet*. 2016;21(2):371-378. doi:10.1590/1413-81232015212.19412015.
 34. Shubber Z, Mills EJ, Nachega JB, et al. Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med*. 2016;13(11):1-14. doi:10.1371/journal.pmed.1002183.
 35. Toren KG, Buskin SE, Dombrowski JC, Cassels SL, Golden MR. Time From HIV Diagnosis to Viral Load Suppression: 2007-2013. *Sex Transm Dis*. 2016;43(1):34-40. doi:10.1097/OLQ.0000000000000376.
 36. Kim S-H, Gerver SM, Fidler S, Ward H. Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV: systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2014;28(13):1945-1956. doi:10.1097/QAD.0000000000000316.
 37. Bonolo P de F, César CC, Acúrcio FA, et al. Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professionals in Brazil. *AIDS*. 2005;19 Suppl 4:S5-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16249654>. Accessed October 12, 2017.
 38. Kerr LRFS, Mota RS, Kendall C, et al. HIV among MSM in a large middle-income country. *AIDS*. 2013;27(3):427-435. doi:10.1097/QAD.0b013e32835ad504.
 39. Malta M, Magnanini MMF, Mello MB, Pascom, ARP, Linhares Y, Bastos FI. HIV prevalence among female sex workers, drug users and men who have sex with men in Brazil: a systematic review and meta-analysis.

- BMC Public Health*. 2010;10(1):317. Doi:10.1186/1471-2458-10-317.
40. Stirratt MJ, Remien RH, Smith A, et al. The role of HIV serostatus disclosure in antiretroviral medication adherence. *AIDS Behav*. 2006;10(5):483-493. doi:10.1007/s10461-006-9106-6.
 41. Langebeek N, Gisolf EH, Reiss P, et al. Predictors and correlates of adherence to combination antiretroviral therapy (ART) for chronic HIV infection: a meta-analysis. *BMC Med*. 2014;12(1):142. doi:10.1186/PREACCEPT-1453408941291432.
 42. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(7):572-580. doi:10.1016/S1473-3099(14)70736-4.
 43. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (updated Oct 2017). 2012. doi:10.3390/v7102887.
 44. Lee FJ, Amin J, Carr A. Efficacy of initial antiretroviral therapy for HIV-1 infection in adults: a systematic review and meta-analysis of 114 studies with up to 144 weeks' follow-up. Wainberg M, ed. *PLoS One*. 2014;9(5):e97482. doi:10.1371/journal.pone.0097482.
 45. Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;58(9):1297-1307. doi:10.1093/cid/ciu046.
 46. Cooper V, Horne R, Gellaitry G, et al. The impact of once-nightly versus twice-daily dosing and baseline beliefs about HAART on adherence to efavirenz-based HAART over 48 weeks: the NOCTE study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53(3):369-377.

doi:10.1097/QAI.0b013e3181ccb762.

47. World Health Organization. HIV drug resistance report 2017. 2017:68. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255896/1/9789241512831-eng.pdf?ua=1>
48. Sala de Situação - ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar. <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor/sala-de-situacao>. Accessed August 18, 2017.
49. Malta DC, Stopa SR, Pereira CA, Szwarcwald CL, Oliveira M, Reis AC dos. Private Health Care Coverage in the Brazilian population, according to the 2013 Brazilian National Health Survey. *Cien Saude Colet*. 2017;22(1):179-190. doi:10.1590/1413-81232017221.16782015.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo descreveu o perfil dos mais de 130 mil adultos que iniciaram TARV no Brasil em 2014 e 2015 e avaliou os fatores associados à resposta virológica inicial ao tratamento nestes indivíduos. Esses objetivos, após a recomendação do início de TARV para todas as PVHA no Brasil, não tinham ainda sido abordados em outros estudos. Os resultados apresentados caracterizam as populações alvo das políticas de prevenção e controle do HIV/aids no Brasil, assim como levantam hipóteses sobre os determinantes de falha na resposta terapêutica inicial em termos de supressão viral entre as PVHA.

A população estudada é jovem (67,5% têm menos de 39 anos), majoritariamente do sexo masculino (68,0%) e a categoria de exposição HSH respondeu por quase 40% dos indivíduos com esta variável informada. Trata-se, portanto, de uma população em idade produtiva e sexualmente ativa, o que torna ainda mais importante o controle da infecção e a prevenção de sua transmissão.

Uma elevada proporção (45,7% dentre os que apresentavam esta informação) de indivíduos iniciou a TARV com CD4 abaixo de 350 céls/ μ L, faixa que já caracteriza aids segundo critérios nacionais. Considerando que o tempo entre a realização do 1º CD4 registrado ao Siscel e o início da terapia é usualmente curto no Brasil – mediana de 88 dias em 2015 (Ministério da Saúde, 2017a) -, este achado sugere que em parcela considerável das PVHA o diagnóstico e, como consequência, o início do tratamento, ocorrem tardiamente. O alcance desses sujeitos mais precocemente para a realização do diagnóstico e o início imediato do tratamento pode melhorar sobremaneira o desempenho das ações coletivas e individuais no manejo do HIV/AIDS no Brasil.

Quanto aos esquemas terapêuticos, observou-se que 74,8% dos indivíduos iniciaram a TARV com o esquema preferencial de primeira linha estabelecido pelo PCDT-HIV vigente à época, e 96,4% com uma combinação

prevista nestas recomendações. Destaca-se a ocorrência das combinações de 1 INTR + 1 IP/b (2,2%) e de 2 INTR + 1 IP (0,6%), que não são recomendadas nos protocolos de tratamento e podem aumentar o risco de desenvolvimento de resistência secundária à TARV. Embora sejam pequenas essas proporções (<3%), elas representam um total de 3,750 PVHA submetidos a tratamentos não preconizados, o que deve ser abordado com a celeridade que a situação exige. Capacitações dos profissionais de saúde e acesso ampliado aos tratamentos e informações protocolares devem ser incentivados.

Na análise descritiva, pôde-se observar ainda que o perfil das PVHA de diferentes categorias de exposição é bastante distinto. Os HSH são consideravelmente mais jovens e de maior escolaridade que os demais grupos, e são os que iniciam a TARV com valores mais elevados de CD4, o que sugere um diagnóstico mais oportuno. Por outro lado, os homens heterossexuais têm idade mediana mais elevada e menor escolaridade que os HSH, além de iniciarem a TARV com valores de CD4 em geral mais baixos, o que sugere a realização mais tardia do diagnóstico. Essa distinção deverá permitir focalizar ações, políticas e peças de mídia/propaganda visando maior efetividade para cada público alvo.

Dos 133.666 indivíduos adultos que iniciaram TARV em 2014 e 2015 (atendidos em rede pública e privada), 94.604 (70,8%) foram considerados elegíveis para o estudo dos fatores associados à resposta virológica inicial, dos quais 76.950 foram incluídos na análise principal. A supressão viral (considerando o ponto de corte de 200 cópias/mL) foi observada em 85,2% dessa população de estudo.

Os HSH apresentaram as maiores chances de supressão viral inicial dentre as categorias de exposição analisadas, mesmo controlando pelo CD4 e demais variáveis. Este achado sugere maior adesão neste grupo, o que está em consonância com o encontrado em uma metanálise sobre o tema (Ortego *et al.*, 2011). Este é um resultado importante, em especial ao considerarmos que a população LGBT está mais sujeita a barreiras de acesso aos serviços

de saúde em geral e atendimentos discriminatórios e condutas inadequadas por parte de profissionais de saúde no Brasil (Albuquerque *et al.*, 2013; Brito e Cunha e Gomes, 2015). Dentre as possíveis razões para uma melhor adesão entre os HSH pode-se citar um melhor suporte social, menor medo de revelar o resultado da sorologia para parceiros, familiares e amigos e menor estigma relacionado ao HIV/aids, todos importantes fatores para a adesão (Langebeek *et al.*, 2014; Mills *et al.*, 2006; Stirratt *et al.*, 2006). Também é possível que, no Brasil, atualmente, as barreiras relacionadas à homofobia reportadas nos serviços de saúde em geral sejam menos frequentes no contexto específico dos serviços de atenção ao HIV/aids.

Nesse mesmo contexto, mulheres UDI, homens UDI e demais grupos heterossexuais ou com categorias de exposição desconhecidas (nesta ordem) apresentaram piores desempenhos, com menores chances de supressão viral inicial do que os HSH. Estudos que propiciem uma melhor compreensão sobre estes fatores, incluindo pesquisas quantitativas e qualitativas, podem ser úteis para melhor compreender o fenômeno da não adesão particularmente nesses grupos mais vulneráveis.

Indivíduos de menor escolaridade, assim como pretos e pardos, apresentaram piores chances de supressão viral. É possível que a importância da adesão seja subestimada ou mal compreendida nos indivíduos de baixa escolaridade. A questão da comunicação de risco em linguagem adequada e reforçada a cada visita pode ser melhor trabalhada pelos profissionais de saúde em busca de maior sucesso da TARV neste grupo. É bem conhecido que este fator, bem como a raça/cor preta ou parda, também está relacionado a barreiras socioeconômicas e à discriminação em serviços de saúde (Boccolini *et al.*, 2016; Stopa *et al.*, 2017). Neste estudo, optou-se por agrupar os pretos e pardos em uma só categoria, o que constitui uma limitação ao impedir a análise de potenciais diferenças na resposta virológica entre eles. No entanto, esta escolha foi feita com vistas a reduzir as perdas devido a inconsistências na classificação da raça/cor, que foram especialmente elevadas em relação a estas duas categorias. Ainda assim foi

possível identificar a necessidade de ações que ampliem a possibilidade de adesão à TARV por esses grupos.

A distância entre o município de residência e o município da UDM também se mostrou associada a um maior risco de não-supressão viral. Este efeito não foi observado para distâncias pequenas, o que possivelmente deriva das limitações relacionadas ao método de mensuração desta variável, utilizando as sedes dos municípios como referência de localização. Para avaliar o real efeito da distância no acesso e adesão à TARV, dever-se-ia, idealmente, utilizar os endereços exatos das residências e das UDM. Ainda assim, foi possível demonstrar a necessidade de ampliar o acesso geográfico às UDM, aumentando sua cobertura e aproximando este recurso das PVHA. O Brasil possui 5.570 municípios e apenas 14,3% deles possui pelo menos uma UDM. Análise de custo-efetividade da ampliação de cobertura das UDM poderia colocar no centro da atenção o ganho em termos de adesão à TARV e suas repercussões para a transmissão da doença e redução de complicações e morte por HIV/Aids no Brasil, em contraste com o recurso investido nesta política.

Vale destacar a equivalência encontrada neste estudo das probabilidades de supressão viral nas faixas de CD4 de 350-499 e 500+ céls/ μ L – e superioridade em relação aos demais grupos. Este constitui em um importante resultado, pois sugere não haver uma relação entre um melhor estágio clínico da infecção e piores níveis de adesão. Pelo contrário, o presente estudo traz evidências que suportam a decisão de iniciar TARV tão logo seja feito o diagnóstico da infecção por HIV, independente dos níveis de CD4 basais.

Os gradientes para a não-supressão viral observados para a CV e para as faixas mais baixas de CD4 eram esperados. Destaca-se, no entanto, sua importância ao reforçar a consistência das informações contidas no Siscel. Assim, acreditamos que este estudo ajuda a legitimar as bases de dados do Siscel e Siclom como importantes fontes de estudo de desfechos relacionados à TARV no Brasil. Apesar das limitações já discutidas anteriormente e

daquelas intrínsecas ao uso de dados secundários, essas bases apresentam informações sobre um elevado número de pacientes, permitindo o estudo concomitante de diversas variáveis com elevado poder estatístico. Através destes sistemas, é possível estudar centenas de milhares de pacientes, o que é bastante raro na literatura internacional do HIV/aids.

No que diz respeito aos fatores relacionados à terapia, foi evidenciada a importância da frequência de dosagem e carga de comprimidos diária na adesão do indivíduo à TARV. Estes fatores devem ser levados em conta pelos médicos ao escolher o esquema de início da TARV e devem ser enfatizados nos protocolos clínicos e nas orientações nacionais. Os esquemas do tipo 2 NRTI + 1 PI/r apresentaram resultado semelhante aos do tipo 2 NRTI + 1 INNTR na análise múltipla, no entanto apresentam em sua maioria dosagem de 12/12hs e em 6 comprimidos ou mais, o que dificulta a adesão.

Vale lembrar que a ausência de informações sobre resistência e genotipagem limitaram em certa medida algumas análises deste estudo. No Brasil a genotipagem pré-tratamento só é recomendada em gestantes, pacientes pediátricos e nos casos de transmissão por parceiro com histórico de uso de TARV. Sabe-se que a adesão é o mais importante preditor da supressão viral, mas que na presença de resistência primária a resposta virológica inicial pode ser subótima mesmo em PVHA com adesão ideal. Os resultados do estudo em relação aos fatores sociodemográficos associados à supressão viral foram interpretados como sendo consequência da adesão à TARV. No entanto, as magnitudes e forças das associações reais com a adesão podem ser distintas devido a explicações outras, tais como a presença em maior ou menor grau de resistência primária nos diferentes grupos analisados. Ainda assim, o Brasil é um dos países com os menores níveis reportados de resistência pré-tratamento, e a classe em que está mais presente é a dos INNTR (World Health Organization, 2017). Além disso, não há evidências sobre diferenças nos níveis de resistência entre as categorias de escolaridade, raça/cor ou categorias de exposição., somente entre os sexos [maior nível de resistência em homens (World Health Organization,

2017)]. Portanto, é bastante razoável assumir que a associação dos fatores sociodemográficos com a resposta virológica reflita, de fato, em grande medida, a adesão dos indivíduos à TARV. Há evidências, no entanto, de que os níveis de resistência diferem consideravelmente entre as regiões, sendo o Centro-Oeste a região que parece apresentar as menores prevalências de resistência primária e o Sudeste, as maiores (Tanuri, Arruda e Boullosa, 2017). Dessa forma, no caso específico desta variável, a extrapolação da interpretação dos resultados da resposta inicial à TARV como reflexo dos níveis de adesão pode ser equivocada, à luz desta limitação.

Na segunda parte dos resultados, as diferenças observadas em relação às regiões não foram amplamente exploradas. Esta escolha foi feita dada a limitação no número de palavras permitido para o manuscrito e o fato de que foi submetida à revista internacional, fazendo com que fossem priorizados resultados mais generalizáveis para outros países e contextos. Ademais, as variáveis disponíveis em nosso estudo e o uso de dados secundários restringem as possibilidades de explorar as causas destas diferenças regionais. Estas podem resultar de desigualdades no acesso e qualidade dos serviços de HIV/aids, nos diferentes níveis de resistência primária, bem como de diferenças nas barreiras na adesão das PVHA. Recomenda-se a realização de estudos com desenhos mais apropriados para uma melhor compreensão destas diferenças regionais.

Conhecer os fatores associados à resposta virológica inicial à TARV é importante pois permite identificar barreiras e desigualdades que impactam na adesão das PVHA. Este trabalho aponta para a necessidade de desenvolvimento de políticas e ações específicas que podem melhorar o desempenho do programa de controle e o manejo do paciente com HIV/AIDS no Brasil, a saber: i) desenvolver estudos e adotar medidas preventivas para abordar o grande percentual de diagnósticos e tratamentos tardios (CD4 basal abaixo de 350 céls/ μ L); ii) adotar medidas para combater qualquer tipo de discriminação nos atendimentos e aprimorar a comunicação "profissional de saúde-paciente", em particular para os grupos mais vulneráveis à não adesão

à TARV (mulheres e homens UDI, heterossexuais ou com categorias de exposição desconhecida, pessoas com baixa escolaridade, pardas e pretas); iii) realizar pesquisas quantitativas e qualitativas a fim de ampliar o conhecimento acerca das razões de não adesão ao TARV no Brasil, em alguns grupos específicos e nas diferentes regiões, a fim de melhor abordar a questão; iv) aprimorar os sistemas de informação relacionados ao HIV/AIDS, em particular no que se refere à completude das variáveis, à capacidade de relacionamento das bases de dados, e à inclusão de dados sobre genotipagem; v) reforçar a recomendação e promover o início imediato do tratamento após o diagnóstico independente dos níveis de CD4 basais; vi) adotar medidas preventivas e corretivas com respeito à persistência do uso de combinações terapêuticas não recomendadas pelos protocolos terapêuticos no Brasil; vii) realizar estudo de custo-efetividade para avaliar a possibilidade de ampliação da cobertura das UDM no território nacional; viii) voltar ações de prevenção para o público jovem, masculino, em particular HSH, já que constituem a maior parcela de PVHA.

Neste sentido, esperamos que este trabalho possa contribuir para a formulação das políticas públicas relacionadas ao HIV/aids, bem como orientar futuros estudos, que possam se debruçar em maior detalhe sobre alguns dos fatores aqui encontrados, buscando compreender em profundidade seus determinantes e como intervir para maximizar o sucesso da TARV no Brasil.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, G. A. *et al.* Homossexualidade e o direito à saúde: um desafio para as políticas públicas de saúde no Brasil. **Saúde debate**, v. 37, n. 98, p. 516–524, 2013.

AMORIM, S. M. G.; VIEIRA, F. DE S.; BRANCALEONI, A. P. Percepções acerca da condição de vida e vulnerabilidade à saúde de travestis. **Saúde em Debate**, v. 37, n. 98, p. 525–535, set. 2013.

ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION (ART-CC) *et al.* Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in treated HIV-1-infected patients. **AIDS (London, England)**, v. 29, n. 3, p. 373–83, 28 jan. 2015.

BASTOS, F. I.; BERTONI, N. **Pesquisa Nacional sobre o uso de crack: quem são os usuários de crack e/ou similares do Brasil? Quantos são nas capitais brasileiras?** Rio de Janeiro: Editora ICICT/FIOCRUZ, 2014.

BOCCOLINI, C. S. *et al.* Factors associated with perceived discrimination in health services of Brazil: Results of the Brazilian National Health Survey, 2013. **Ciencia & saude coletiva**, v. 21, n. 2, p. 371–8, fev. 2016.

BONNER, K. *et al.* Viral load monitoring as a tool to reinforce adherence: a systematic review. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 64, n. 1, p. 74–8, 1 set. 2013.

BRITO E CUNHA, R. B.; GOMES, R. Os jovens homossexuais masculinos e sua saúde: Uma revisão sistemática. **Interface: Communication, Health, Education**, v. 19, n. 52, p. 57–70, 2015.

CHÊNE, G. *et al.* Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. **Lancet (London, England)**, v. 362, n. 9385, p. 679–86, 30 ago. 2003.

COFFIN JM, HUGHES SH, V. H. **Retroviruses**. 1st editio ed. New York: Cold

Spring Harbor Laboratory Press, 1997.

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.

COHEN, M. S. The HPTN 052 Final Results: Treatment for Prevention of Sexual Transmission of HIV-1. **Abstract presented at the 8th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Vancouver, 2015.**, 2015.

COSTA, A. B. *et al.* Population-based HIV prevalence and associated factors in male-to-female transsexuals from Southern Brazil. **Archives of sexual behavior**, v. 44, n. 2, p. 521–4, 23 fev. 2015.

EGGER, M. *et al.* Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. **Lancet (London, England)**, v. 360, n. 9327, p. 119–29, 13 jul. 2002.

ESHLEMAN, S. H. *et al.* Virologic outcomes in early antiretroviral treatment : HPTN 052. **HIV Clinical Trials**, v. 4336, n. April, p. 1–11, 2017.

FARAHANI, M. *et al.* Trends and determinants of survival for over 200 000 patients on antiretroviral treatment in the Botswana National Program: 2002-2013. **AIDS (London, England)**, v. 30, n. 3, p. 477–85, 28 jan. 2016.

FRASER, C. *et al.* Variation in HIV-1 set-point viral load: epidemiological analysis and an evolutionary hypothesis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 104, n. 44, p. 17441–6, 30 out. 2007.

FRIAS, P. G. DE *et al.* Utilização das informações vitais para a estimação de indicadores de mortalidade no Brasil: da busca ativa de eventos ao desenvolvimento de métodos. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 3, p. 1–13, 2017.

GIRARD, P.-M. *et al.* Can we stop CD4+ testing in patients with HIV-1 RNA

suppression on antiretroviral treatment? **AIDS (London, England)**, v. 27, n. 17, p. 2759–63, 13 nov. 2013.

GRABAR, S. *et al.* Response to highly active antiretroviral therapy at 6 months and long-term disease progression in HIV-1 infection. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 39, n. 3, p. 284–92, 1 jul. 2005.

GRINSZTEJN, B. *et al.* Unveiling of HIV dynamics among transgender women: a respondent-driven sampling study in Rio de Janeiro, Brazil. **The lancet. HIV**, v. 4, n. 4, p. e169–e176, abr. 2017.

HATANO, H. *et al.* Prospective antiretroviral treatment of asymptomatic, HIV-1 infected controllers. **PLoS pathogens**, v. 9, n. 10, p. e1003691, 10 out. 2013.

Indicadores e Dados Básicos da AIDS nos Municípios Brasileiros. Disponível em: <<http://indicadoresclinicos.aids.gov.br/>>. Acesso em: 15 mar. 2018.

INSIGHT START STUDY GROUP. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. **The New England journal of medicine**, v. 373, n. 9, p. 1–13, 2015.

KAZANJIAN, P. The AIDS pandemic in historic perspective. **Journal of the history of medicine and allied sciences**, v. 69, n. 3, p. 351–82, 1 jul. 2014.

KERR, L. R. F. S. *et al.* HIV among MSM in a large middle-income country. **AIDS (London, England)**, v. 27, n. 3, p. 427–35, 28 jan. 2013.

LANGEBEEK, N. *et al.* Predictors and correlates of adherence to combination antiretroviral therapy (ART) for chronic HIV infection: a meta-analysis. **BMC Medicine**, v. 12, n. 1, p. 142, 21 ago. 2014.

LAPRISE, C. *et al.* Virologic failure following persistent low-level viremia in a cohort of HIV-positive patients: Results from 12 years of observation. **Clinical Infectious Diseases**, v. 57, n. 10, p. 1489–1496, 2013.

LEDERGERBER, B. *et al.* Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study.

Swiss HIV Cohort Study. **Lancet (London, England)**, v. 353, n. 9156, p. 863–8, 13 mar. 1999.

LOCKMAN, S.; SAX, P. Treatment-for-prevention: clinical considerations. **Current opinion in HIV and AIDS**, v. 7, n. 2, p. 131–9, mar. 2012.

MILLS, E. J. *et al.* Adherence to HAART: A Systematic Review of Developed and Developing Nation Patient-Reported Barriers and Facilitators. **PLoS Medicine**, v. 3, n. 11, p. e438, 21 nov. 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria MS/GM nº 542, de 22 de dezembro de 1986. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 dez. 1986. Seção 1, p. 99.**, 1986. Disponível em: <www.jusbrasil.com.br/diarios/3634980/pg-99-secao-1-diario-oficial-da-uniaodoude-24-12-1986>

____. **Critérios de Definição de Casos de Aids em Adultos e Crianças**, 2004a. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/criterios_aids_2004.pdf>

____. **Boletim epidemiológico AIDS**, 2004b. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/node/84>>

____. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan: normas e rotinas. Secretaria de Vigilância em Saúde**, 2007. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/07_0098_M.pdf>

____. **Recomendações para Terapia Antirretroviral em Crianças e Adolescentes Infectados pelo HIV 2009**, 2009. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2009/recomendacoes-para-terapia-antirretroviral-em-criancas-e-adolescentes-infectados-pelo-hiv>>

____. **Portaria SAS/MS nº 172, de 25 de maio de 2011. Diário Oficial da União, 07 junho 2001, Seção 1, p. 38.**, 2011. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=38&data=07/06/2001>>

____. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**, 2013. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>>

____. **Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV**, 2014a. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_diagnostico_infeccao_hiv.pdf>

____. **Portaria MS/GM nº 1.271, de 06 de junho de 2014. Diário oficial da União, 9 junho 2014. Seção 1, página 67.**, 2014b. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=67&data=09/06/2014>>

____. **Relatório de Monitoramento Clínico do HIV**Relatório de Monitoramento Clínico do HIV, 2017a. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv>>. Acesso em: 15 dez. 2017

____. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em adultos, 2017b. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-criancas-e>>

NORKIN, L. **Virology: Molecular Biology and Pathogenesis**. 1st. ed. Washington, DC: ASM Press, 2010.

ORTEGO, C. *et al.* Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): A meta-analysis. **AIDS and Behavior**, v. 15, n. 7, p. 1381–1396, 2011.

PACHECO, A. G. *et al.* Temporal Changes in Causes of Death Among HIV-Infected Patients in the HAART Era in Rio de Janeiro, Brazil. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 51, n. 5, p. 624–630, ago. 2009.

PALMISANO, L.; VELLA, S. A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: success and challenges. **Annali dell'Istituto superiore di sanità**, v. 47, n. 1, p. 44–48, 2011.

SAX, P. E. Editorial commentary: can we break the habit of routine CD4 monitoring in HIV care? **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 56, n. 9, p. 1344–6, maio 2013.

SIGHEM, A. I. VAN *et al.* Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. **AIDS (London, England)**, v. 24, n. 10, p. 1527–35, 19 jun. 2010.

SOUSA, P. J. DE; FERREIRA, L. O. C.; SÁ, J. B. DE. Estudo descritivo da homofobia e vulnerabilidade ao HIV/Aids das travestis da Região Metropolitana do Recife, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 8, p. 2239–2251, ago. 2013.

STIRRATT, M. J. *et al.* The role of HIV serostatus disclosure in antiretroviral medication adherence. **AIDS and behavior**, v. 10, n. 5, p. 483–93, 23 set. 2006.

STOPA, S. R. *et al.* Use of and access to health services in Brazil, 2013 National Health Survey. **Revista de saude publica**, v. 51, n. suppl 1, p. 3s, 1 jun. 2017.

SZWARCWALD, C. L. *et al.* Analysis of data collected by RDS among sex workers in 10 Brazilian cities, 2009: estimation of the prevalence of HIV, variance, and design effect. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 57 Suppl 3, p. S129-35, ago. 2011.

TANCREDI, M. V.; WALDMAN, E. A. Survival of AIDS patients in Sao Paulo-Brazil in the pre- and post-HAART eras: a cohort study. **BMC infectious diseases**, v. 14, p. 599, 2014.

TANURI, A.; ARRUDA, M.; BOULLOSA, L. **RENIC: análise da resistência**

transmitida do HIV-1 no Brasil11º Congresso Brasileiro de HIV/aids. 26 a 29 setembro de 2017, Curitiba, Brasil. **Anais...**2017

TARWATER, P. M. *et al.* Prognostic value of plasma HIV RNA among highly active antiretroviral therapy users. **AIDS (London, England)**, v. 18, n. 18, p. 2419–23, 3 dez. 2004.

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.

THIÉBAUT, R. *et al.* Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. Groupe d'Epidémiologie du SIDA en Aquitaine (GECSA). **AIDS (London, England)**, v. 14, n. 8, p. 971–978, 2000.

UK, T. *et al.* Late diagnosis in the HAART era : proposed common definitions and associations with mortality. **AIDS (London, England)**, v. 24, n. 5, p. 723–7, 2010.

UNAIDS. **UNAIDS Terminology Guidelines**. Disponível em: <http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2118_terminology-guidelines_en_0.pdf>. Acesso em: 22 abr. 2016.

____. **90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic**, 2014. Disponível em: <http://www.unaids.org/Sites/Default/Files/Media_Asset/90-90-90_En_0.Pdf>

____. **UNAIDS Fact Sheet**, 2017. Disponível em: <http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Medical certification of cause of death : instructions for physicians on use of international form of medical certificate of cause of death, 4th ed**, 1979.

____. **Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for**

Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach, 2013. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf>

____. Guideline on When To Start Antiretroviral Therapy and on Pre-Exposure Prophylaxis for HIV. **World Health Organization**, n. September, p. 78, 2015.

____. **HIV drug resistance report 2017**, 2017. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255896/1/9789241512831-eng.pdf?ua=1>>

YOUNG, J. *et al.* Transient detectable viremia and the risk of viral rebound in patients from the Swiss HIV Cohort Study. **BMC Infectious Diseases**, p. 1–9, 2015.

ANEXOS

ANEXO I: Formulário de cadastramento de usuários no Siclom

FORMULÁRIO DE CADASTRAMENTO DE USUÁRIO SUS

| | | | | | |
|--|--|--|---|---|--|
| 1 Número de Prontuário | | 2 CNS – Cartão Nacional de Saúde | | 3 Identificação do Usuário nos relatórios <input type="checkbox"/> Civil <input type="checkbox"/> Social | |
| 4 Nome Completo do Usuário - Civil | | | | | |
| 5 Nome Social | | | | | |
| 6 Nome Completo da Mãe (Na ausência da mãe, colocar o nome do pai ou responsável) | | | | | |
| 7 Cidade de Nascimento (Cidade / UF) | | | 8 País de Nascimento | | |
| 9 Nacionalidade | | | 10 Situação do estrangeiro <input type="checkbox"/> Residente <input type="checkbox"/> Habitante de Fronteira <input type="checkbox"/> Não Residente | | |
| 11 Data de Nascimento | | 12 Sexo <input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino | | | |
| 13 Raça/Cor <input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Preta <input type="checkbox"/> Amarela <input type="checkbox"/> Parda <input type="checkbox"/> Indígena <input type="checkbox"/> Ignorada | | | | 14 CPF | |
| 15 Estado Civil <input type="checkbox"/> Solteiro(a) <input type="checkbox"/> Casado(a) <input type="checkbox"/> Viúvo(a) <input type="checkbox"/> Desquitado(a) <input type="checkbox"/> Divorciado(a) <input type="checkbox"/> Separado(a) Judicialmente <input type="checkbox"/> União Estável | | | | | |
| 16 Permite contato* | | 17 Tipo de contato [1] Telefone [3] e-mail [5] Contato com terceiros [2] Correo [4] Visita Domiciliar [9] outros | | _____ (assinatura) | |
| * Caso não compareça ao tratamento nas datas agendadas, autorizo este serviço de saúde a entrar em contato comigo, respeitando o meu direito a privacidade e sigilo das informações. Somente preencher os dados de endereço se o usuário autorizar o contato. | | | | | |
| 18 Endereço | | | | | |
| 19 Bairro | | | | 20 CEP | |
| 21 Cidade de Residência (Cidade / UF) | | | 22 E-mail para contato | | |
| 23 Tipo do telefone: <input type="checkbox"/> Residencial <input type="checkbox"/> Comercial <input type="checkbox"/> Celular | | 24 Telefone para Contato (DDD + Número) | | | |
| 25 Observação | | | | | |
| 26 Tipo do telefone: <input type="checkbox"/> Residencial <input type="checkbox"/> Comercial <input type="checkbox"/> Celular | | 27 Telefone para Contato (DDD + Número) | | | |
| 28 Observação | | | | | |
| 29 Escolaridade <input type="checkbox"/> De 1 a 3 anos <input type="checkbox"/> De 12 e mais anos <input type="checkbox"/> Não informada <input type="checkbox"/> De 4 a 7 anos <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/> Nenhuma <input type="checkbox"/> De 8 a 11 anos | | | Exames que motivaram o início da TARV 30 1º CD4 31 1ª Carga Viral | | |
| 32 Ação Cautelar? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | 33 Acompanhamento médico <input type="checkbox"/> Público <input type="checkbox"/> Privado | | 34 Ano de início do Tratamento | |
| Pessoas Autorizadas a retirar o medicamento | | | | | |
| Nome Completo da pessoa autorizada 1 | | | | | |
| Nome Completo da pessoa autorizada 2 | | | | | |
| Nome Completo da pessoa autorizada 3 | | | | | |
| Responsável pelo Preenchimento | | | Usuário SUS | | |
| Data: ____/____/____ | | | Data: ____/____/____ | | |
| _____ (carimbo e assinatura) | | | _____ (assinatura) | | |

ORIENTAÇÕES GERAIS

1. Preencher o formulário a caneta azul e em letra de forma legível, dentro do espaço das lacunas. Os campos sombreados(hachurados) são de preenchimento obrigatório.
2. O local de cadastramento determina o local de retirada dos medicamentos pelo Usuário SUS. O Usuário não poderá, portanto, retirar medicamentos em outras unidades dispensadoras.
3. **ATENÇÃO: Cada usuário pode cadastrar-se em apenas uma unidade de saúde. Escolha a que for mais conveniente para você. "O CADASTRAMENTO EM MAIS DE UMA UNIDADE SERÁ DETECTADO PELO SISTEMA E PODERÁ RESULTAR NA INTERRUÇÃO DO FORNECIMENTO DE MEDICAMENTOS".**

Mai-2010

DETALHAMENTO DOS CAMPOS

- 01 - Número de Prontuário:** Número do Prontuário do Usuário SUS.
- 02 - CNS – Cartão Nacional de Saúde:** Caso o usuário SUS seja cadastrado no SISCEL – Sistema de Controle de Exames Laboratoriais, o número do cartão do SUS virá preenchido automaticamente.,
- 03 - Identificação do usuário nos relatórios:** O usuário deverá escolher como será identificado nos relatórios do sistema, se pelo nome registrado em seu documento ou pelo nome social, no caso de possuir um.
- 04 - Nome Completo do Usuário:** Nome completo do usuário SUS, sem qualquer abreviação, conforme um documento de identidade oficial.
- 05 - Nome social:** é o nome pelo qual o usuário prefere ser chamado, o qual reflete sua identidade de gênero.
- 06 - Nome Completo da Mãe (Na ausência da mãe, colocar o nome do pai ou responsável):** Nome Completo da Mãe sem qualquer abreviação. Na ausência da mãe, colocar o nome do pai ou responsável legal.
- 07 - Cidade de Nascimento (cidade/UF):** Nome da cidade de nascimento e Unidade da Federação. Para os estrangeiros, informar neste campo o país de nascimento.
- 08 - Data de Nascimento:** Informar a data de nascimento do Usuário SUS.
- 09 - Sexo:** Marque com "X" sobre o sexo do Usuário SUS.
- 10 - Raça / Cor:** Pedir ao usuário que refira, dentre as opções disponíveis, sua raça/cor. É importante observar que esta classificação deverá ser auto-referida, isto é, o profissional deverá pedir ao usuário que ele relate sua própria cor dentre as categorias oferecidas.
- 11 - CPF:** Informar o número do CPF corretamente.
- 12 - Estado Civil:** Registrar a situação conjugal atual do usuário. A categoria casado é definida pelo registro civil. União estável é definida pelo fato de morar com o(a) parceiro(a). Por exemplo, se uma mulher é viúva e atualmente está em uma união estável com alguém, prevalece a situação atual – união estável.
- 13 - Permite contato:** O preenchimento deste campo é obrigatório e requer atenção especial dos profissionais. O profissional deverá perguntar ao usuário se ele permite que o serviço entre em contato com ele em caso de necessidade; por exemplo, se ele não vier para buscar os medicamentos em determinado mês, ou se o serviço necessitar mudar data de agendamento. Além de uma autorização de contato, implica também na assunção de compromisso ético dos profissionais. Através desta permissão, os profissionais da farmácia comprometem-se a fazer uso cauteloso das informações prestadas, sempre visando resguardar ao máximo o sigilo e confidencialidade das informações. Na prática isto significa, por exemplo, não identificar o remetente (no caso, a farmácia) nas correspondências enviadas e respeitar estritamente a forma de contato que o usuário autorizou. Com isso, o que se busca é evitar qualquer impacto social negativo que possa advir da realização deste procedimento. Para melhor esclarecimento consultar a INSTRUÇÃO NORMATIVA No 1.626, DE 10 DE JULHO DE 2007
- 14 - Tipo de contato:** Caso o usuário autorize o contato do serviço, deverão ser registradas as formas de contato por ele autorizadas.
- Campo Assinatura:** A assinatura é obrigatória permitindo o contato ou não com o usuário.
- 15 - Endereço:** Refere-se ao endereço de residência do usuário - nome da rua, avenida, entre outros. Observar que as informações de endereços (exceto município) só deverão ser preenchidas caso o usuário autorize contato.
- 16 - Bairro:** Refere-se ao bairro de residência do usuário.
- 17 - CEP:** Introduzir o Código de Endereço Postal correspondente ao endereço de residência do usuário.
- 18 - Cidade de Residência:** Refere-se ao município, cidade de residência do usuário.
- 19 - E-mail:** E-mail de contato do usuário.
- 20 e 21 - Tipo do telefone:** Informar se o telefone é residencial, comercial ou celular.
- 23 e 24 - Telefone para contato (DDD + número):** Nº do telefone precedido sempre pelo nº do DDD.
- 22 e 25 Observação:** Observações referentes ao telefone informado que facilitem o contato, tais como nome do contato, horário para contato, nº do BIP etc.
- 26 - Escolaridade:** Registrar o número de anos de estudo concluídos pelo usuário, dentro das faixas disponíveis. Lembretes: até 3ª série do ensino fundamental marcar "1 a 3 anos de estudo concluídos"; 4ª a 7ª série do ensino fundamental marcar "4 a 7 anos de estudo concluídos"; ensino fundamental completo ou ensino médio marcar "8 a 11 anos de estudo concluídos"; ensino superior completo ou incompleto marcar "de 12 a mais anos de estudo concluídos".
- 27 - 1º CD4:** Valor do CD4 em células/mm3, conforme cópia do exame que motivou o início da TARV.
- 28 - 1ª Carga Viral:** Valor da carga viral em cópias/ml, conforme cópia do exame que motivou o início da TARV.
- 29 - Ação Cautelar:** A ação cautelar é uma decisão emanada do Poder Judiciário determinando o fornecimento obrigatório dos medicamentos nela discriminados ao usuário que a moveu. As dispensas dos usuários com ação cautelar não gerará o impedimento de consenso.
- 30 - Acompanhamento Médico:** Para os Usuário SUSs atendidos na rede pública, marque um "X" em pública, para aqueles Usuário SUSs atendidos por médicos particulares, indique privada.
- 31 - Ano de início de Terapia:** Marcar em qual ano o usuário SUS começou a terapia com ARV.
- Pessoas autorizadas a Retirar o Medicamento:** O Usuário SUS, no ato do seu cadastramento, poderá indicar pessoas autorizadas a retirar medicamentos em seu nome, quando for necessário (no máximo 3 nomes).

ANEXO II: Formulário de dispensação de medicamentos antirretrovirais

Formulário de Solicitação de Medicamentos

| | | | | |
|---|---|--|---|---|
| 1 - Nome do usuário (No caso de Recém-Nascido informe o nome da mãe) | | | | |
| 2 - Nº de Prontuário | | 3 - Este formulário vale para: <input type="checkbox"/> 1 dispensa de 30 dias <input type="checkbox"/> 2 dispensas de 30 dias <input type="checkbox"/> 1 dispensa de 60 dias <input type="checkbox"/> 1 dispensa de 90 dias | | |
| 4 - Categoria do Usuário <input type="checkbox"/> Gestante HIV+ <input type="checkbox"/> Recém-nascido de mãe HIV+ <input type="checkbox"/> Parturiente <input type="checkbox"/> HIV/AIDS - Adulto <input type="checkbox"/> HIV/AIDS - Criança Semanas de gestação: <input type="text"/> | | 5 - Motivo para mudança no tratamento antirretroviral (TARV) <input type="checkbox"/> Falha terapêutica <input type="checkbox"/> Falta de medicamento <input type="checkbox"/> Coinfecção com tuberculose <input type="checkbox"/> Gestação (contra-indicação do esquema ARV em uso) <input type="checkbox"/> Reação(ões) adversa(s) a (os) ARV: sigla(s) do(s) medicamento(s) <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Outro - especificar: <input type="text"/> | | |
| 6 - Início de Tratamento? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim | | 7 - Peso () 35 kilos ou + () - de 35 kilos | | |
| 8 - Genotipagem: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim | | 9 - Data de Nascimento da Parturiente/Mãe do RN/Exposto | | |
| 10 - Esquema de terapia inicial de 1ª linha para pacientes virgens de tratamento e com peso ≥ 35 kg: <input type="checkbox"/> TDF +3TC + EFZ | | 11 - Esquema de terapia inicial de 1ª linha para pacientes pediátricos virgens de tratamento e com peso < 35 kg: <input type="checkbox"/> AZT +3TC + ITRNN <small>NVP_Crianças <3anos EFZ_Crianças ≥ 3anos</small> | | |
| 12 - Para contra-indicação do esquema de 1ª linha para início de terapia, ver detalhamento no verso e justificar abaixo: | | | | |
| 13 - Retirou o medicamento? | | | | |
| 14 - Medicamentos ARV (Preencher no quadriculo a QUANTIDADE de comp/caps/mL que deve ser usada diariamente) | | | | |
| Para uso da farmácia | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Abacavir - ABC | <input type="text"/> comp. de 300mg/dia | <input type="text"/> mL de sol. oral 20mg/mL/dia |
| | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Atazanavir - ATV | <input type="text"/> caps. de 200mg/dia | <input type="text"/> caps. de 300 mg/dia |
| | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Darunavir - DRV | <input type="text"/> comp. de 300mg/dia | <input type="text"/> comp. de 150mg/dia |
| | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Didanosina - ddl | <input type="text"/> caps. de 250mg/dia | <input type="text"/> caps. de 400mg/dia |
| | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Efavirenz - EFZ | <input type="text"/> comp. de 600 mg/dia | <input type="text"/> caps. de 200 mg/dia |
| | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Enfuvirtida - T-20 | <input type="text"/> frascos-amp. de 90 mg/mL/dia | <input type="text"/> mL de sol. oral 30 mg/mL/dia |
| | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Estavudina - d4T | <input type="text"/> | <input type="text"/> mL de sol. oral 1mg/mL/dia |
| | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Etravirina - ETR | <input type="text"/> comp. de 100mg/dia | <input type="text"/> |
| | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Fosamprenavir - FPV | <input type="text"/> comp. de 700mg/dia | <input type="text"/> mL de suspensão oral 50mg/mL/dia |
| | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Lamivudina - 3TC | <input type="text"/> comp. de 150mg/dia | <input type="text"/> mL de sol. oral 10mg/mL/dia |
| | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Lopinavir + ritonavir - LPV/r | <input type="text"/> comp. de 200mg + 50 mg/dia | <input type="text"/> Comp. de 100mg + 25mg/dia |
| | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Maraviroque - MVQ | <input type="text"/> comp. de 150mg/dia | <input type="text"/> |
| | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Nevirapina - NVP | <input type="text"/> comp. de 200mg/dia | <input type="text"/> mL de suspensão oral 10mg/mL/dia |
| | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Raltegravir - RAL | <input type="text"/> comp. de 400 mg/dia | <input type="text"/> |
| | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Ritonavir - RTV | <input type="text"/> caps. de 100mg/dia | <input type="text"/> comp. de 100mg/dia |
| | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Saquinavir - SQV | <input type="text"/> caps. mole de 200mg/dia | <input type="text"/> |
| | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Tenofovir - TDF | <input type="text"/> comp. de 300 mg/dia | <input type="text"/> |
| | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Tenofovir + Lamivudina TDF + 3TC | <input type="text"/> 300mg + 300mg/dia | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz - TDF+3TC+EFZ | <input type="text"/> comp. de 300mg + 300mg + 600mg/dia | <input type="text"/> | |
| <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Tipranavir - TPV | <input type="text"/> caps. de 250mg/dia | <input type="text"/> mL de sol. oral 100mg/mL/dia | |
| <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Zidovudina+Lamivudina - AZT + 3TC | <input type="text"/> comp. de 300mg +150mg/dia | <input type="text"/> | |
| <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Zidovudina - AZT | <input type="text"/> caps. de 100mg/dia | <input type="text"/> Solução injetável 10 mg/mL/dia | |
| <input type="checkbox"/> Não | | | <input type="text"/> mL de sol. oral 10mg/mL/dia | |
| Para uso da farmácia | 15 - Medicamentos para tratamento de Tuberculose (Preencher no quadriculo a QUANTIDADE de comp/caps/mL que deve ser usada diariamente) | | | |
| | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Etambutol - E | <input type="text"/> comp. de 400mg/dia | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Isoniazida - H | <input type="text"/> comp. de 100mg / dia | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Pirazinamida - PZA | <input type="text"/> comp. de 500mg/dia | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Rifabutina - RFB | <input type="text"/> caps. de 150mg / dia | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| Em esquema com IP deverá ser utilizado RIFABUTINA, ao invés de Rifampicina | | | | |
| 16 - Médico Data: / / CRM: _____ <small>(carimbo e assinatura)</small> | | 17 - Farmacêutico responsável Data: / / CRF: _____ <small>(carimbo e assinatura)</small> | | |
| 16 - 1ª dispensa - Recebi em: / / _____ <small>(assinatura do usuário)</small> | | 17 - Farmacêutico responsável Data: / / CRF: _____ <small>(carimbo e assinatura)</small> | | |
| 18 - 2ª dispensa - Recebi em: / / _____ <small>(assinatura do usuário)</small> | | | | |

Novembro 2014

ORIENTAÇÕES GERAIS

1. Preencher o formulário a caneta azul e em letra de forma legível, dentro do espaço das lacunas. Formulário de preenchimento obrigatório conforme Art. 54 da Port. 344, de 12 de maio de 1998, ANVISA / MS, publicada no D.O.U de 19 de maio de 1998.
2. A prescrição de medicamentos a base de substâncias anti-retrovirais (lista "C4"), só poderá ser feita por médico e será aviada ou dispensada nas farmácias do Sistema Único de Saúde, em formulário próprio estabelecido pelo Departamento de DST/AIDS, onde a receita ficará retida. Ao paciente, deverá ser entregue um receituário médico com informações sobre seu tratamento.

ATENÇÃO: Cada usuário pode cadastrar-se em apenas uma unidade de saúde. Escolha a que for mais conveniente para você. "O CADASTRAMENTO EM MAIS DE UMA UNIDADE SERÁ DETECTADO PELO SISTEMA E PODERÁ RESULTAR NA INTERRUPÇÃO DO FORNECIMENTO DE MEDICAMENTOS".

Versão Novembro – 2014

DETALHAMENTO DOS CAMPOS

01 - Nome Completo do Usuário: Nome completo do usuário SUS, sem qualquer abreviação.

02 - Número de Prontuário: Número do Prontuário do Usuário SUS.

03 - Este formulário vale para: Para 1 dispensa de 30 dias ou para 2 dispensas de 30 dias ou 1 dispensa de 60 dias ou 1 dispensa de 90 dias. O formulário poderá valer para duas dispensas em meses subsequentes quando selecionado 2 dispensas de 30 dias. Lembrando que a farmácia tem autonomia para dispensar o número de dias (30, 60, 90) conforme seu estoque, mesmo em discordância do número de dias/dispensas solicitado no formulário

04 - Categoria de Usuário: GESTANTE HIV+; RN DE MÃE HIV+; PARTURIENTE; HIV/AIDS ADULTO E CRIANÇA; EXPOSIÇÃO (OCUPACIONAL, VIOLÊNCIA SEXUAL, EXPOSIÇÃO SEXUAL OCASIONAL, FINS REPRODUTIVOS E OUTROS). No caso da gestante HIV+ informar as semanas de gestação referida pela mulher. No caso das exposições informar data da exposição e o número de dia para dispensa.

05 - Motivo para mudança no tratamento antirretroviral: Toda mudança de tratamento deverá possuir uma justificativa. Poderá ser: Falha clínica, Falha virológica, Coinfecção com tuberculose, Gestação, Reações adversas e Outros.

Número de dias para dispensa de exposição: Para todas as exposições é obrigatório o preenchimento da quantidade de dias de tratamento.

06 - Início de tratamento? Corresponde ao Usuário SUS Adulto com HIV/AIDS/criança e Gestantes HIV+ que iniciaram tratamento ARV no referido mês. Neste caso não considerar parturientes e exposições como início de tratamento, visto não terem sua soropositividade confirmada e não serem considerados usuários cadastrados no sistema.

07 - Peso: Peso do usuário SUS.

08 - Genotipagem: Se o esquema do usuário SUS for orientado por genotipagem deverá ser marcado para liberar as críticas do consenso.

09 - Data de Nascimento: Informar a data de nascimento da parturiente não cadastrada, da mãe do RN e do exposto (todos os tipos de exposição deverá ser informada a data de nascimento).

10 e 11 - Casos Excepcionais: Para os casos de indivíduos com peso maior ou igual a 35 kg em que o esquema TDF + 3TC + EFZ (OU Nevirapina - 1ª OPÇÃO AO EFZ) esteja contraindicado, deve-se proceder da seguinte maneira:

Contra-indicação ao uso do TDF:

| | Utilizar | Situação |
|----------|----------|-----------------------------------|
| 1ª opção | AZT | Contraindicação ao TDF |
| 2ª opção | ABC | Contraindicação ao TDF e AZT |
| 3ª opção | ddl | Contraindicação ao TDF, AZT e ABC |

Contra-indicação ao uso do EFZ:

| | Utilizar | Situação |
|----------|----------------------------|--|
| 1ª opção | NVP | Contraindicação ao EFZ |
| 2ª opção | LPV/r | Contraindicação ao EFZ e NVP |
| 3ª opção | ATV/r (a partir de 6 anos) | Contraindicação ao EFZ, NVP e LPV/r |
| 4ª opção | FPV/r (a partir de 2 anos) | Contraindicação ao EFZ, NVP, LPV/r e ATV/r |

A dispensação de AZT, ABC, ddl, ATV/r e FPV/r está condicionada ao fornecimento de justificativas relativas às situações de contraindicação.

12 - Para contraindicação CLÍNICA/LABORATORIAL do esquema de 1ª linha para início de terapia, ver detalhamento no verso e justificar abaixo: Para esquemas iniciais diferentes do preconizado, o médico deverá justificar

13 - Retirou o medicamento: O responsável pela dispensação deverá informar se o Usuário SUS retirou o medicamento. O preenchimento desse campo é importante para a construção do Mapa mensal e o do Boletim Mensal para Avaliação do uso do medicamento.

14 - Medicamentos - Antirretroviral: Lista dos medicamentos oferecida pelo SUS para a dispensação de ARV. O Médico deverá informar a quantidade prescrita por dia ao usuário.

15 - Medicamentos para tratamento da tuberculose - Lista dos medicamentos para tuberculose (esquema básico - adultos) oferecidos pelos SUS. O médico deverá informar a quantidade prescrita por dia ao usuário.

Esquema básico para tratamento da tuberculose em adultos e adolescentes (≥10 anos)

| Fases do tratamento | Fármacos | Faixa de Peso | Unidade/dose |
|--|--------------------------------|---------------|---------------|
| Intensiva (2 meses) (2RHZE ^a) | RHZE 150/75/400/275mg comp. | 20 a 35kg | 2 comprimidos |
| | | 36 a 50kg | 3 comprimidos |
| | | >50kg | 4 comprimidos |
| Manutenção (4 meses) (4RH ^b) | RH 150/75mg comp. | 20 a 35kg | 2 comprimidos |
| | | 36 a 50kg | 3 comprimidos |
| | | >50kg | 4 comprimidos |

^a RHZE: combinação de rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E).

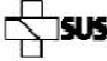
^b RH: combinação de rifampicina (R) e isoniazida (H).

16 - Médico: Assinatura e carimbo do médico responsável pela prescrição.

17 - Farmacêutico responsável: Assinatura do farmacêutico responsável pela dispensa. No caso do formulário ser válido para duas dispensas o farmacêutico responsável pela dispensa deverá assinar em cada dispensa.

18 - Dispensa: Assinatura do usuário acusando o recebimento do medicamento naquela dispensa. No caso do formulário ser válido para duas dispensas, o usuário deverá assinar duas vezes o formulário, sendo uma em cada dispensa.

ANEXO IV: Formulário de solicitação e laudo de contagem de Linfócitos T CD4+/CD8+

| | | | | | | | | |
|---|--|---|--------------------------------------|---|--|--|---|--|
|  | | Sistema Único de Saúde Ministério da Saúde | | Laudo Médico para Emissão de BPA-I Contagem de Linfócitos T CD4+ / CD8+ | | Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais Sistema de Controle de Exames Laboratoriais - SISCEL | | |
| 1. Instituição solicitante (carimbo padrão) | | | | 2. CNPJ | | | | |
| INFORMAÇÕES BÁSICAS | | | | | | | | |
| Nome completo do usuário | | | | | | 5. Identificação do usuário nos relatórios | | |
| 3. Oficial: | | | | | | <input type="checkbox"/> 1-Oficial 2-Social | | |
| 4. Social: | | | | | | | | |
| 6. Data de Nascimento | | 7. Sexo | | 8. País | | | | |
| / / | | <input type="checkbox"/> 1-Masculino <input type="checkbox"/> 2-Feminino | | | | | | |
| 9. Cidade de nascimento | | | | 10. UF | 11. Raça/Cor | | | |
| | | | | | <input type="checkbox"/> 1-branca 2-preta 3-amarela 4-parda <input type="checkbox"/> 5-indígena - Etnia: _____ <input type="checkbox"/> 6-não informado 7-ignorada | | | |
| 12. Número de Identidade | | | 13. CPF | | 14. Escolaridade | | | |
| | | | . . - | | <input type="checkbox"/> 1. Nenhuma / 2. De 1 a 3 / 3. De 4 a 7 / 4. De 8 a 11 <input type="checkbox"/> 5. - De 12 e mais / 6. Não informado / 7. Ignorado | | | |
| 15. Número SISCEL | | 16. Cartão Nacional de Saúde - CNS | | 17. Gestante | 18. Telefone do Paciente | 19. Prontuário | | |
| - | | | | <input type="checkbox"/> S-Sim - N-Não | () - | | | |
| 20. Nome do Responsável (se o paciente for menor de idade) | | | | 21. CPF do Responsável (se o paciente for menor de idade) | | | | |
| | | | | | | | | |
| 22. Nome da mãe | | | | 23. Endereço do paciente | | | | |
| | | | | | | | | |
| 24. Bairro | | 25. CEP | | 26. Cidade de residência do paciente | | 27. UF | 28. Cód. IBGE Município | |
| | | - | | | | | | |
| DADOS DA SOLICITAÇÃO | | | | | | | | |
| 29. Código do Procedimento | | | 30. Nome do Procedimento | | | | | |
| 02.02.03.002-4 | | | Contagem de Linfócitos T CD4+ / CD8+ | | | | | |
| 31. Motivo pelo qual o exame está sendo solicitado | | | | | | | | |
| 31.1. Monitoramento de pessoas que não estão em tratamento antirretroviral <input type="checkbox"/> | | | | | | | | |
| 31.2. Monitoramento de pessoas que estão em tratamento antirretroviral <input type="checkbox"/> | | | | | | | | |
| 31.2.1. Dois últimos CD4 > 350 cel/mm ³ ? | | Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> | | | | | | |
| 31.2.2. Paciente assintomático? | | Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> | | | | | | |
| 31.2.3. Carga Viral indetectável? | | Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> | | | | | | |
| 32. Caso Aids? | | | 33. Data início 1º antirretroviral | | 34. Diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV (mês/ano) | | | |
| Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> | | | / / | | ____/____ IGN <input type="checkbox"/> | | | |
| JUSTIFICATIVA DO PROCEDIMENTO / SOLICITAÇÃO | | | | | | | | |
| 35. Diagnóstico | | | 36. CID 10 | | 37. Registro do Conselho Profissional | | | |
| | | | | | Conselho/UF/Nº ____/____/____ | | | |
| 38. Nome do Profissional Solicitante | | | 39. Data da Solicitação | | Assinatura e Carimbo | | | |
| | | | / / | | | | | |
| 40. Documento | | 41. Documento (CNS/CPF) do Profissional Solicitante | | | | | | |
| CNS <input type="checkbox"/> CPF <input type="checkbox"/> | | | | | | | | |
| LOCAL DE COLETA DA AMOSTRA | | | | | | | | |
| 42. Nome de instituição (Carimbo Padrão) | | | | 43. Data da coleta | | 44. Hora da Coleta | | |
| | | | | / / | | | | |
| LABORATÓRIO EXECUTOR DO TESTE | | | | | | | | |
| 45. Nome de instituição (Carimbo Padrão) | | | | 46. CNES | | 47. Data do recebimento | 48. Hora | |
| | | | | | | / / | | |
| CD4+ / CD8+ | 49. Nº Solicitação exame | | 50. Identificador da amostra | | 51. Responsável | | 52. Data do resultado | |
| | | | | | | | / / | |
| | 53. Condições de chegada da amostra | | | | | | 54. Material Biológico | |
| | <input type="checkbox"/> 1-Amostra adequada / 2-Amostra hemolisada / 3-Amostra em frasco inadequado / 4-Amostra mal identificada <input type="checkbox"/> 5-Amostra mal acondicionada / 6-Amostra lipêmica / 7-Outros _____ 8-Solicitação de exames fora dos critérios do PCDT | | | | | | <input type="checkbox"/> Sangue <input type="checkbox"/> Plasma | |
| 55. CD4 (valor absoluto) | | 56. CD8 (valor absoluto) | | 57. Média CD3 (valor absoluto) | | 58. Técnica utilizada | | |
| | | | | | | | | |

ANEXO V: Formulário de solicitação e laudo de contagem de RNA viral do HIV

| | | | | | | |
|---|--|---|---|--|--|------------------------|
|  | | Sistema Único de Saúde Ministério da Saúde | Laudo Médico para Emissão de BPA-I Quantificação de Ácido Nucléico – Carga viral do HIV | | Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais Sistema de Controle de Exames Laboratoriais - SISCEL | |
| DADOS DA SOLICITAÇÃO | | | | | | |
| Primeira Carga Viral? | | 1. Instituição solicitante (carimbo padrão) | | 2. CNPJ | | |
| Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> | | | | . / - | | |
| INFORMAÇÕES BÁSICAS | | | | | | |
| Nome completo do usuário | | | | 5. Identificação do usuário nos relatórios | | |
| 3. Oficial: | | | | <input type="checkbox"/> 1-Oficial 2-Social | | |
| 4. Social: | | | | | | |
| 6. Data de Nascimento | | 7. Sexo | 8. País | | | |
| / / | | <input type="checkbox"/> 1-Masculino <input type="checkbox"/> 2-Feminino | | | | |
| 9. Cidade de nascimento | | | 10. UF | 11. Raça/Cor | | |
| | | | | <input type="checkbox"/> 1-branca 2-preta 3-amarela 4-parda <input type="checkbox"/> 5-indígena - Étnia: _____ <input type="checkbox"/> 6-não informado 7-ignorada | | |
| 12. Número de Identidade | | 13. CPF | | 14. Escolaridade | | |
| | | . - | | <input type="checkbox"/> 1. nenhuma / 2. De 1 a 3 / 3. De 4 a 7 / 4. De 8 a 11 <input type="checkbox"/> 5. - De 12 e mais / 6. não informado / 9. ignorado | | |
| 15. Número SISCEL | 16. Cartão Nacional de Saúde - CNS | 17. Gestante | 18. Telefone do Paciente | 19. Prontuário | | |
| - | | <input type="checkbox"/> S-Sim - N-Não | () - | | | |
| 20. Nome do Responsável (se o paciente for menor de idade) | | | 21. CPF do Responsável (se o paciente for menor de idade) | | | |
| | | | . - | | | |
| 22. Nome da mãe | | | 23. Endereço do paciente | | | |
| | | | | | | |
| 24. Bairro | 25. CEP | 26. Cidade de residência do paciente | | 27. UF | 28. Cód. IBGE Município | |
| | - | | | | | |
| 29. Código do Procedimento | 30. Nome do Procedimento | | | | | |
| 02.02.03.107-1 | Quantificação do RNA HIV-1 | | | | | |
| 31. Motivo pelo qual o exame está sendo solicitado | | | | | | |
| Avaliar indicação do tratamento <input type="checkbox"/> | | Falha ou troca terapêutica <input type="checkbox"/> | | Auxiliar no diagnóstico de criança exposta <input type="checkbox"/> | | |
| Monitorar o tratamento <input type="checkbox"/> | | Indicação para Genotipagem <input type="checkbox"/> | | Rastreamento do HIV <input type="checkbox"/> | | |
| 32. Caso Aids? | 33. No momento apresenta sintomas? | 34. Uso regular de antirretroviral? | 35. Data início 1º antirretroviral | 36. Diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV (mês/ano) | | |
| Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> | Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> | Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> | / / | ____/____ IGN <input type="checkbox"/> | | |
| JUSTIFICATIVA DO PROCEDIMENTO/ SOLICITAÇÃO | | | | | | |
| 37. Diagnóstico | | | 38. CID 10 | 43. CRM (Nº Registro do Conselho) | | |
| | | | | UF/CRM: ____/____ | | |
| 39. Nome do Profissional Solicitante | | | 40. Data da Solicitação | Assinatura e Carimbo | | |
| | | | / / | | | |
| 41. Documento | | 42. Documento (CNS/CPF) do Profissional Solicitante | | | | |
| CNS <input type="checkbox"/> CPF <input type="checkbox"/> | | | | | | |
| LOCAL DE COLETA DA AMOSTRA | | | | | | |
| 44. Nome de instituição (Carimbo Padrão) | | | 45. Data da coleta | 46. Hora da Coleta | | |
| | | | / / | | | |
| LABORATÓRIO EXECUTOR DO TESTE | | | | | | |
| 47. Nome de instituição (Carimbo Padrão) | | | 48. CNES | 49. Data do recebimento | 50. Hora | |
| | | | | / / | | |
| Carga Viral | 51. Nº Solicitação exame | 52. Identificador da amostra | 53. Responsável | | 54. Data do resultado | |
| | | | | | / / | |
| | 55. Condições de chegada da amostra | | | | | 56. Material Biológico |
| | <input type="checkbox"/> 1-Amostra adequada / 2 - Amostra hemolisada / 3-Amostra em frasco inadequado / 4-Amostra mal identificada <input type="checkbox"/> 5-Amostra mal acondicionada / 6-Amostra lipêmica / 7-Outros | | | | | |
| 57. Quantidade de cópias | | 58. Log | 59. Volume da Amostra | 60. Técnica utilizada | | |
| | | | | | | |

www.aids.gov.br/siscel

ANEXO VI: Ficha de notificação de aids (utilizada também para o HIV) ao Sinan

República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

SINAN
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO
FICHA DE NOTIFICAÇÃO/ INVESTIGAÇÃO **AIDS** (Pacientes com 13 anos ou mais)

Nº

Definição de caso: Para fins de notificação entende-se por caso de aids o indivíduo que se enquadra nas definições adotadas pelo Ministério da Saúde. Os critérios para caracterização de casos de aids estão descritos em publicação específica do Ministério da Saúde (www.aids.gov.br).

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|-----------------------------------|--|---|---|-----------------------|---|----------------------------------|-------------------|--|--------------|----------------------------------|--|--|--|----------------------------------|--|--|--|
| Dados Gerais | 1 Tipo de Notificação 2 - Individual | | 2 Agravo/doença AIDS | | Código (CID10) B 24 | 3 Data da Notificação | | | | | | | | | | | | | |
| | 4 UF | 5 Município de Notificação | | | Código (IBGE) | | | | | | | | | | | | | | |
| | 6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora) | | | | Código | 7 Data do Diagnóstico | | | | | | | | | | | | | |
| Notificação Individual | 8 Nome do Paciente | | | | | 9 Data de Nascimento | | | | | | | | | | | | | |
| | 10 (ou) Idade 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano | | 11 Sexo M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado | | 12 Gestante 1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4 - Idade gestacional Ignorada 5-Não 6- Não se aplica 9-Ignorado | | 13 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Paria 5-Indígena 9- Ignorado | | | | | | | | | | | | |
| | 14 Escolaridade 0-Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª à 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4-Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5-Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6-Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10- Não se aplica | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 15 Número do Cartão SUS | | | | 16 Nome da mãe | | | | | | | | | | | | | | |
| Dados de Residência | 17 UF | 18 Município de Residência | | | Código (IBGE) | 19 Distrito | | | | | | | | | | | | | |
| | 20 Bairro | | 21 Logradouro (rua, avenida,...) | | | Código | | | | | | | | | | | | | |
| | 22 Número | 23 Complemento (apto., casa, ...) | | | | 24 Geo campo 1 | | | | | | | | | | | | | |
| | 25 Geo campo 2 | | 26 Ponto de Referência | | | 27 CEP | | | | | | | | | | | | | |
| | 28 (DDD) Telefone | | 29 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado | | 30 País (se residente fora do Brasil) | | | | | | | | | | | | | | |
| Dados Complementares do Caso | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Antecedentes Epidemiológicos | 31 Ocupação | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Provável modo de transmissão | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 32 Transmissão vertical 1 - Sim 2 - Não foi transmissão vertical 9 - Ignorado | | | | 33 Sexual 1 - Relações sexuais com homens 2 - Relações sexuais com mulheres 3 - Relações sexuais com homens e mulheres 4 - Não foi transmissão sexual 9 - Ignorado | | | | | | | | | | | | | | |
| | 34 Sanguínea 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado | | Uso de drogas injetáveis Tratamento/hemotransfusão para hemofilia | | Transfusão sanguínea Acidente com material biológico com posterior soroconversão até 6 meses | | | | | | | | | | | | | | |
| | Informações sobre transfusão/acidente | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 35 Data da transfusão/acidente | | | 36 UF | 37 Município onde ocorreu a transfusão/acidente | | | Código (IBGE) | | | | | | | | | | | | |
| 38 Instituição onde ocorreu a transfusão/acidente | | | | | | Código | | | | | | | | | | | | | |
| 39 Após investigação realizada conforme algoritmo do PN DST/AIDS, a transfusão/acidente com material biológico foi considerada causa da infecção pelo HIV? 1 - Sim 2 - Não 3 - Não se aplica | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dados do Laboratório | 40 Evidência laboratorial de infecção pelo HIV | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1 - Positivo/reagente | | 2 - Negativo/não reagente | | 3 - Inconclusivo | | 4 - Não realizado | | 5 - Indeterminado | | 9 - Ignorado | | | | | | | | |
| Teste de triagem Data da coleta | | | | Teste confirmatório Data da coleta | | | | Teste rápido 1 Data da coleta | | | | Teste rápido 2 Data da coleta | | | | Teste rápido 3 Data da coleta | | | |

Aids em pacientes com 13 anos ou mais

Sinan NET

SVS

08/06/2006

| | |
|---|---|
| Critérios de definição de casos de aids | 41 Critério Rio de Janeiro/Caracas 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> Sarcoma de Kaposi (10) <input type="checkbox"/> Caquexia ou perda de peso maior que 10% (2)* <input type="checkbox"/> Tuberculose disseminada/extra-pulmonar/não cavitária (10) <input type="checkbox"/> Astenia maior ou igual a 1 mês (2)* <input type="checkbox"/> Candidose oral ou leucoplasia pilosa (5) <input type="checkbox"/> Dermatite persistente (2) <input type="checkbox"/> Tuberculose pulmonar cavitária ou não especificada (5) <input type="checkbox"/> Anemia e/ou linfopenia e/ou trombocitopenia (2) <input type="checkbox"/> Herpes zoster em indivíduo menor ou igual a 60 anos (5) <input type="checkbox"/> Tosse persistente ou qualquer pneumonia (2)* <input type="checkbox"/> Disfunção do sistema nervoso central (5) <input type="checkbox"/> Linfadenopatia maior ou igual a 1 cm, maior ou igual a 2 sítios extra-inguinais e por tempo maior ou igual a 1 mês (2) <input type="checkbox"/> Diarréia igual ou maior a 1 mês (2) <input type="checkbox"/> Febre maior ou igual a 38°C por tempo maior ou igual a 1 mês (2)* <i>*Excluída a tuberculose como causa</i> |
| | 42 Critério CDC adaptado 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> Câncer cervical invasivo <input type="checkbox"/> Leucoencefalopatia multifocal progressiva <input type="checkbox"/> Candidose de esôfago <input type="checkbox"/> Linfoma não Hodgkin e outros linfomas <input type="checkbox"/> Candidose de traquéia, brônquios ou pulmão <input type="checkbox"/> Linfoma primário do cérebro <input type="checkbox"/> Citomegalovirose (exceto fígado, baço ou linfonodos) <input type="checkbox"/> Micobacteriose disseminada exceto tuberculose e hanseníase <input type="checkbox"/> Criptococose extrapulmonar <input type="checkbox"/> Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i> <input type="checkbox"/> Criptosporidiose intestinal crônica > 1 mês <input type="checkbox"/> Reativação de doença de Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite) <input type="checkbox"/> Herpes simples mucocutâneo > 1 mês <input type="checkbox"/> Salmonelose (sepse recorrente não-tifóide) <input type="checkbox"/> Histoplasmose disseminada <input type="checkbox"/> Toxoplasmose cerebral <input type="checkbox"/> Isosporidiose intestinal crônica > 1 mês <input type="checkbox"/> Contagem de linfócitos T CD4+ menor que 350 cel/mm ³ |
| | 43 Critério óbito - Declaração de óbito com menção de aids, ou HIV e causa de morte associada à imunodeficiência, sem classificação por outro critério após investigação 1-Sim 2-Não 9-Ignorado <input type="checkbox"/> |
| Trat. | 44 UF 45 Município onde se realiza o tratamento Código (IBGE) 46 Unidade de saúde onde se realiza o tratamento Código |
| Evolução | 47 Evolução do caso <input type="checkbox"/> 48 Data do Óbito 1 - Vivo 2 - Óbito por Aids 3 - Óbito por outras causas 9 - Ignorado |
| Investigador | Nome Função Assinatura |

Aids em pacientes com 13 anos ou mais.

Sinan NET

SVS 08/06/2006

APÊNDICE

Notas sobre a metodologia de construção do banco, análise de consistência e definições das variáveis.

1. A estrutura dos bancos do Siscel e Siclom e seu fluxo de informações

O banco de dados de cadastro de pacientes é compartilhado entre o Siscel e o Siclom. O cadastro dos indivíduos é efetuado quando este realiza, pela primeira vez, exames de CD4 e/ou carga viral ou a retirada de medicamentos. Assim, por exemplo, quando um indivíduo vai fazer a retirada de medicamentos pela primeira vez, caso já esteja em seguimento laboratorial, o sistema de cadastro no Siclom resgata as informações do indivíduo, de forma a evitar duplicidades. Para isto, no entanto, a busca por nome não pode conter erros de grafia. Desde 2015, a busca pode também ser feita também pelo CPF.

No momento do cadastro no Siclom, são coletadas uma série de informações sobre o indivíduo (vide formulário no Anexo I), e em cada dispensa ou exame de CD4/CV é preenchido um outro formulário (vide Anexos II, IV e V) com um número menor de variáveis sócio-demográficas e foco em variáveis relativas àquela dispensa (ex. esquema, duração da dispensa) ou exame (ex. motivo da solicitação do exame, unidade solicitante).

Em caso de alteração de quaisquer informações, como estado civil, escolaridade ou endereço, por exemplo, a recomendação é de que as informações sejam alteradas no cadastro já criado (e ao qual há um código identificador único do paciente associado) sem geração de duplicidades. O mesmo deve ocorrer nos casos em que o indivíduo se muda e passa a ser acompanhado em outra unidade. Assim, o banco nacional é consolidado mensalmente, contendo as informações mais atuais de cada indivíduo, perdendo-se o registro de quaisquer alterações.

Assim, estes dois sistemas são gerenciados no DIAHV estruturados em cinco bases de dados: uma base de cadastro de indivíduos, uma base de dispensas, uma de exames de CD4, uma de exames de carga viral e uma de óbitos informados ao Siclom.

2. Limpeza de duplicidades e relacionamento probabilístico

Apesar da aids constar na lista de agravos de notificação compulsória desde 1986, e a infecção pelo HIV desde 2014, sabe-se que há um percentual elevado de casos que não são reportados ao Sinan. Por isso, para fins de vigilância epidemiológica do HIV/aids, é realizada anualmente, desde 2004 (Ministério da Saúde, 2004b), a construção de um banco único que resulta da união das bases de dados provenientes do Sinan, Siscel, Siclom e SIM.

Para a construção deste banco conjunto, primeiramente são retiradas as duplicidades dentro de cada uma das bases, considerando-se os seguintes campos de comparação: nome do paciente, nome da mãe e data de

nascimento. Em seguida, é realizado o relacionamento entre as três bases (Sinan, cadastro do Siscel/Siclom e SIM), utilizando-se como campos de comparação as informações de nome do paciente, nome da mãe e data de nascimento, e, como chaves de blocagem, os códigos fonéticos do primeiro e último nome do paciente e o sexo, combinados de modos diferentes em três passos totalmente automatizados pelo software ReLink III. Uma descrição mais detalhada da metodologia pode ser encontrada no Boletim Epidemiológico de HIV/aids, publicado anualmente (10). Este procedimento envolve uma maior complexidade, sendo realizado apenas uma vez por ano.

Os bancos do Siscel e do Siclom, por outro lado, são utilizados para o monitoramento clínico dos pacientes, feito mensalmente. Assim, é realizada a limpeza de duplicidades no banco de cadastro por método determinístico, utilizando-se o nome do paciente, nome da mãe e o município de nascimento, ou o CPF.

Para a montagem do banco de trabalho deste estudo, optou-se por utilizar os identificadores únicos resultantes do primeiro método (probabilístico) para unir as variáveis provenientes das diferentes bases de dados. O fato de que o óbito era um dos desfechos a ser estudado foi o principal motivo desta decisão, já que a principal fonte de informação sobre óbitos é o SIM, relacionado ao Siscel/Siclom por esta metodologia. Além disso, este banco único resultante do relacionamento foi utilizado para complementar, com informações do Sinan ou SIM, dados faltantes no Siscel/Siclom.

O método probabilístico é eficaz em retirar diversas duplicidades resultantes, por exemplo, do recadastramento que pode ocorrer em casos de mudança do serviço em que o paciente faz seu acompanhamento clínico. Outra situação comum é que o paciente faça o acompanhamento laboratorial (Siscel) em serviço distinto da Unidade Dispensadora de Medicamento – UDM (Siclom). Assim, quando o indivíduo é encaminhado para a UDM, se esta não recupera o cadastro já existente, é gerado um novo registro. Em todos estes casos as duplicidades só seriam identificadas pelo método determinístico se o nome do paciente e da mãe fossem digitados com grafia idêntica, e o município de nascimento fosse devidamente informado em ambos os registros. Neste estudo, com a utilização do relacionamento determinístico seriam eliminados cerca de 6 mil pacientes (4%) e com o probabilístico, cerca de 10 mil (7%).

Apesar destas vantagens, métodos probabilísticos resultam, inevitavelmente, em um pequeno percentual de erros, em que, para dois indivíduos distintos, é atribuído um mesmo identificador único. Isto pode ocorrer para casos de homônimos ou nomes de fonética semelhante, bem como para recém-nascidos, que por vezes são registrados nos sistemas como “RN de (nome da mãe)”. Isto pode levar a diversas inconsistências no banco, como, por exemplo, uma data de óbito anterior à data da primeira dispensa.

Diante disso, foi feita uma extensa análise de consistência no banco de trabalho. A seguir, são descritas as metodologias para construção de algumas das variáveis e as decisões tomadas diante das inconsistências encontradas.

3. Análise de consistência e seleção das variáveis

A. Sexo

Nos casos de duplicidades no banco de cadastro em que um dos registros tinha sexo ignorado, foi utilizado o sexo informado. Nos casos em que havia um registro de sexo masculino e um de feminino, foi checado o sexo no Sinan e mantido o que era igual a este. Nos casos dos registros com sexo ignorado no cadastro (sendo um único ou mais de um) e informado no Sinan, foi utilizado este último. Por fim, nos casos com registros que existiam somente no banco de cadastro (não pareados com nenhum caso notificado no Sinan) e estavam com sexo ignorado, ou apresentavam discordância (um feminino e um masculino), o sexo foi considerado ignorado e esses indivíduos foram excluídos (n=60).

B. Raça/Cor

As bases originalmente possuíam as categorias “branca”, “preta”, “parda”, “amarela” e “indígena”, além dos ignorados. Para evitar uma maior perda de informações devido a discordâncias, as categorias “preta” e “parda” foram recodificadas em uma só.

Utilizando primeiramente somente a informação do banco de cadastro Siscel/Siclom, nos casos em que havia duplicidade de informação com categorias discordantes, estas foram recodificadas para ignorada. Em

seguida, para indivíduos que tinham raça ignorada no Siscel/Siclom e informada no Sinan, foi utilizada a informação do Sinan.

C. Escolaridade

A escolaridade foi coletada de forma diferente entre o Sinan e o Siscel/Siclom. Para padronização, foi, primeiramente, reagrupada em quatro categorias: i. 0 a 7 anos de estudo; ii. 8 a 11 anos de estudo, iii. 12 anos e mais de estudo e iv. Ignorado.

Primeiramente, no banco do Siscel/Siclom, quando um indivíduo apresentava duplicidade no cadastro, com duas escolaridades distintas, foi utilizada a mais recente (exceto quando esta era 'ignorada'). Em seguida, foram 'puxadas' as escolaridades constantes no Sinan. As escolaridades faltantes no Siscel/Siclom foram complementadas com a informação do Sinan, quando disponível.

D. Município de residência

O município de residência é informado tanto no cadastro do Siscel/Siclom, quanto no Sinan, para aqueles que estão notificados. O reportado no Sinan reflete a residência na data de notificação, podendo distinguir do registrado no Siscel/Siclom (em alguns casos, a diferença entre a data de notificação e a data da primeira dispensa ultrapassa os 20 anos). No banco de cadastro, há outro problema. Como citado anteriormente, as

atualizações são feitas em tempo real, de forma que em cada banco aparece o status atual de residência, sem registro das alterações. Atualmente, o banco é consolidado mensalmente no DIAHV. Assim, para a consulta do município de residência do indivíduo na primeira dispensa, deveriam ser consultados os bancos consolidados no mês anterior à dispensa e no mês da dispensa (p. exemplo, para uma dispensa no dia 10/07/2014, seria necessário consultar o banco consolidado em 30/06/2014 e 31/07/2014). Assim, para os 2 anos estudados seria necessário consultar 24 bancos. Isto incorreria em um processo muito trabalhoso e, além disso, não estavam disponíveis *backups* de todos eles. Foi possível recuperar cinco bancos: ago/2013, set/2014, dez/2014, jun/2015 e dez/2015. Buscando descartar possíveis inconsistências (indivíduos residentes no Amazonas que fizeram retirada de TARV no Rio Grande Sul, por exemplo) e utilizar a informação de residência mais próxima da data da primeira dispensa, procedeu-se da seguinte maneira:

Indivíduos com a primeira dispensa até set/2014:

Foi utilizado o município informado no banco ago/2013 ou set/2014 ou do Sinan:

1º: Se o paciente constava em ambos os bancos de cadastro, e estes eram distintos, sendo algum deles era igual ao da UDM e o outro não (ou na mesma UF da UDM, e o outro não), o primeiro (mesmo município ou UF) foi utilizado.

2º: Se o paciente constava apenas no banco de cadastro de set/2014, e não no de ago/2013, e seu município de residência era na mesma UF da UDM, este foi utilizado.

3º: Se em nenhum dos bancos de cadastro havia registro de município de residência na mesma UF do município da UDM, e não havia registro no Sinan, este município em UF distinta foi mantido.

4º: Se em nenhum dos bancos de cadastro havia registro de município de residência na mesma UF do município da UDM, e havia registro no Sinan, na mesma UF da dispensa, o município do Sinan foi mantido.

A mesma lógica anterior (ou seja, avaliar os bancos anterior e posterior à dispensa, bem como o Sinan) foi utilizada para o restante dos indivíduos, em mais 2 etapas: dispensas de out/2014 a jun/2015 e de jul/2015 a dez/2015.

Ao final destes procedimentos, havia ainda 287 indivíduos com município de residência ignorado. Nestes casos, o município de residência foi considerado como o mesmo município da dispensa.

E. Data de nascimento / Idade.

O campo data de nascimento é obrigatório. No entanto, há alguns registros que não são plausíveis, tais como 01/01/1900. Neste estudo, optou-se por excluir todas as datas de nascimento que resultassem em idades superiores a 80 anos na data da primeira dispensa (n=58).

Além disso, na utilização do relacionamento probabilístico, acontecem alguns casos de pareamento de mães com seus filhos recém-nascidos, como citado anteriormente. Assim, registros com um código único gerado pelo relacionamento probabilístico, mas que possuíam mais de um código original de cadastro, sendo um de mulher em idade fértil e outro de bebê menor de um ano, foram excluídos. Ocorrem também casos de pareamento de homônimos ou nomes semelhantes, inclusive irmãos (ex. Cláudio x Cláudia). Por isso, casos de mais de um cadastro com datas de nascimento e sexo distintos também foram excluídos. Assim, um total de 292 indivíduos foram excluídos do banco.

F. Óbitos

As datas de óbito do SIM foram priorizadas, por se tratar do sistema oficial de mortalidade. As datas no Siclom podem ser informadas por parentes, amigos ou profissionais de saúde que tinham contato com o indivíduo, e muitas vezes são aproximadas. Assim, as datas de óbito do Siclom foram utilizadas somente quando: i) não havia data informada no SIM ou ii) havia data informada no SIM, mas esta data era anterior a alguma dispensa, e a data do Siclom era posterior (pressupõe-se que a data de óbito inconsistente do SIM seja resultado de pareamento errado pelo método probabilístico).

Neste trabalho, os óbitos por aids ocorridos no mesmo período da mensuração da carga viral de despecho foram incluídos na análise e considerados como não-supressão viral. A base do SIM utilizada já diz

respeito somente aos óbitos por causa básica aids, enquanto no Siclom pode ser por quaisquer causas, o que constitui uma limitação ao seu uso. Há um campo aberto de “observações” no banco de óbitos do Siclom, que por vezes é utilizado para informar a causa do óbito. Este campo foi avaliado e em todos os casos em que foi mencionada uma causa externa, a informação foi desconsiderada.

G. Categoria de exposição

A categoria de exposição está disponível apenas no Sinan, e é coletada originalmente nas seguintes categorias: Homossexual, Bissexual, Heterossexual, Transmissão Vertical, Usuário de Drogas Injetáveis (UDI), Acidente com Material Biológico, Hemofílico, Transfusão Sanguínea e Ignorado. Nos casos em que é informada ao Sinan mais de uma categoria de exposição, é aplicado um algoritmo de hierarquização, descrito em detalhe no Boletim Epidemiológico de HIV/aids (10). Neste trabalho, foram reclassificadas da seguinte maneira: i. Homens que Fazem sexo com Homens (HSH), resultante da junção das categorias homo e bissexual em homens; ii. Heterossexual, resultante da categoria heterossexual em homens, e das categorias heterossexual e bissexual em mulheres; iii. UDI (mantida); iv. Sanguínea, resultante da junção de Acidente com Material Biológico, Hemofílico e Transfusão Sanguínea e vi. Ignorado, que une aqueles que foram notificados como ignorados no Sinan com os que não tinham notificação, bem como as inconsistências. Os indivíduos classificados como

transmissão vertical (n=361 ou 0,3% do total) foram considerados inconsistentes. As mulheres reportadas como categoria homossexual (somente) também foram consideradas inconsistências. Estas inconsistências foram recodificadas para “ignorado”. A categoria de transmissão sanguínea, que contém apenas 38 indivíduos, é apresentada na parte inicial do trabalho (análise descritiva de todos os indivíduos que iniciaram terapia entre 2010-2015), mas foi recategorizada para “ignorado” nos modelos de regressão.