

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**CASAS HETEROSSEXUAIS SORODISCORDANTES PARA O HIV-1: ESTUDO
COMPORTAMENTAL E DE BIOMARCADORES PARA AVALIAR PRÁTICAS
SEXUAIS DE RISCO, ADESÃO AO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL E
TRANSMISSÃO SEXUAL DO HIV COM OUTRAS INFECÇÕES SEXUALMENTE
TRANSMISSÍVEIS**

MARINEIDE GONÇALVES DE MELO

PORTO ALEGRE

2018

CIP - Catalogação na Publicação

de Melo, Marineide Gonçalves

CASAIS HETEROSSEXUAIS SORODISCORDANTES PARA O HIV-1: ESTUDO COMPORTAMENTAL E DE BIOMARCADORES PARA AVALIAR PRÁTICAS SEXUAIS DE RISCO, ADEÇÃO AO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL E TRANSMISSÃO SEXUAL DO HIV COM OUTRAS INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS / Marineide Gonçalves de Melo. -- 2018.

159 f.

Orientador: Eduardo Sprinz.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. HIV/AIDS. 2. Casais sorodiscordantes para o HIV. 3. Transmissão sexual do HIV. 4. Tratamento antirretroviral. 5. Infecções sexualmente transmissíveis. I. Sprinz, Eduardo, orient. II.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**CASAS HETEROSSEXUAIS SORODISCORDANTES PARA O HIV-1: ESTUDO
COMPORTAMENTAL E DE BIOMARCADORES PARA AVALIAR PRÁTICAS
SEXUAIS DE RISCO, ADESÃO AO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL E
TRANSMISSÃO SEXUAL DO HIV COM OUTRAS INFECÇÕES SEXUALMENTE
TRANSMISSÍVEIS**

MARINEIDE GONÇALVES DE MELO

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Sprinz

Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Doutora em Medicina: Ciências
Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Ciências Médicas.

Porto Alegre

2018

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Maria Helena da Silva Pitombeira Rigatto

Prof. Dr. Luciano Zubaran Goldani

Dr. Dimas Alexandre Kliemann

Dra. Carina Guedes Ramos

Tive um chão (mas já faz tempo)

todo feito de certezas

tão duras como lajedos.

Agora (o tempo é que fez)

tenho um caminho de barro

umedecido de dúvidas.

Thiago de Mello

Aos meus pais, Mário Diogo de Melo e Floripes Gonçalves de Melo, pelo amor, exemplo de luta e caráter, incentivo ao aperfeiçoamento intelectual, a quem devo a vida. Aos meus filhos, Tauí de Melo Rocha, Tainá de Melo Rocha e Thiago de Melo Rocha, que completam minha vida com alegria, amor e sentimento de responsabilidade. Por eles e com eles, vou à luta todos os dias na esperança de poder contribuir positivamente em suas vidas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Eduardo Sprinz, a oportunidade de poder concluir esta importante etapa da minha jornada acadêmica.

Agradeço à Dra. Ivana Varella, chefe do Núcleo de Epidemiologia do Hospital Conceição, sem a qual este trabalho não poderia existir.

Agradeço à Dra. Karin Nielsen, da Universidade da Califórnia de Los Angeles, pela extensa colaboração em pesquisa HIV/AIDS desde o ano 2000, a quem devo todas as oportunidades em pesquisa nessa área, responsável pela captação de recursos financeiros para a realização deste projeto.

Agradeço ao Dr. Breno Riegel Santos, chefe do Serviço de Infectologia do Hospital Conceição, pelos longos anos de convívio profissional e incentivo à pesquisa, e atualmente companheiro na jornada da vida.

Agradeço de todo o coração ao grupo técnico do Serviço de Infectologia do Hospital Conceição: aos colegas médicos, aos médicos residentes, aos enfermeiros, auxiliares de enfermagem, psicólogos, pessoal administrativo, pessoal de laboratórios, a todos que fazem parte do dia a dia de luta no enfrentamento da AIDS.

Agradecimento especial ao grupo de pesquisa que trabalhou neste projeto: Dra. Rita Lira, bioquímica Mariana Riegel Moesch, psicólogas Cristina Chaves e Kelin Zabtoski, enfermeiro Marcelo Almeida e enfermeira Lourdes Turella, flebotomista Magnus Trindade de Melo e Roberta Fleck.

Agradeço à querida estatística Vânia Hirkata da Gerência de Ensino e Pesquisa do Hospital Conceição pelo seu valioso trabalho na análise dos dados.

RESUMO

Base teórica: A epidemia da infecção pelo HIV avança devido à transmissão sexual. Reconhecendo que as estratégias de mudança comportamental não são suficientes, os pesquisadores, hoje, voltam o olhar para o uso de antirretrovirais (ARV) como prevenção da transmissão sexual do HIV em três estratégias principais: PrEP ou profilaxia pré-exposição, PEP ou profilaxia pós-exposição e TasP ou tratamento como prevenção. Nesse cenário, sabe-se que todas as pessoas infectadas sexualmente pelo HIV, já foram um dia um casal sorodiscordante. Pessoas nessa situação são muito importantes para estudos de avaliação dos fatores facilitadores ou protetores da transmissão sexual do HIV. Sabe-se que as outras Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) são fatores biológicos facilitadores da transmissão sexual do HIV enquanto o uso de ARV com carga viral indetectável é o principal fator protetor desta transmissão, dando origem à disseminação da campanha U=U (Indetectável = Não transmissível).

Objetivo: O principal objetivo deste estudo foi avaliar o impacto das outras ISTs e a adesão aos ARV na transmissão sexual do HIV em casais heterossexuais sorodiscordantes cujo índice estava em uso de ARV.

Metodos: Estudo transversal aninhado em uma coorte retrospectiva de casais heterossexuais sorodiscordantes para o HIV com uma amostra fixa de 200 casais e 100 solteiros com HIV recebendo tratamento ARV há três meses ou mais, em acompanhamento no serviço especializado em atendimento de pessoas vivendo com HIV/AIDS (PLVHA) no sul do Brasil. Todos assinaram termo de consentimento, responderam questionário demográfico e comportamental pelo *audio computer-assisted self-interviews* (ACASI), coletaram amostras de sangue e de secreção genital para marcadores biológicos. Todos os parceiros HIV negativos eram aconselhados e testados para o HIV-1. Para a avaliação dos marcadores biológicos foi utilizado o método Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) (©Abott) para a quantificação da carga viral sérica do HIV-1. A carga viral da secreção genital foi avaliada por método de RT-PCR com kit COBAS (©Roche). Swab vaginal para o teste Rapid Stain Identification of Human Semen (RSID) foi utilizado como biomarcador de sexo vaginal desprotegido.

Resultados: As características demográficas, comportamentais e de marcadores biológicos foram semelhantes entre casais e solteiros. A correlação entre PCR da secreção vaginal e carga viral sérica foi significativa na presença de Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) ($r=0,359$; $P=0,017$). Houve associação entre o relato de adesão pelo ACASI e a carga viral sérica indetectável ($P<0,0001$). A análise de regressão logística demonstrou que o regime de ARV com comprimido único (RCU) duplica a chance de adesão. A maioria dos casos índices era do sexo feminino (70%). A mediana do tempo de relacionamento dos casais foi de 72 meses. Cinco parceiros se infectaram sendo quatro homens e uma mulher com uma incidência de infecção aguda pelo HIV de 2,5% (IC95%:0,8% a 5,7%). O teste RSID avaliou sexo vaginal desprotegido com resultado positivo em 12,1% das mulheres. Os resultados das medidas de carga viral no plasma foram mais elevados nos índices dos casais que transmitiram o HIV do que nos que não transmitiram ($P=0,002$). A presença de IST foi significativamente maior nos casais que soroconverteram (60,0% X 13,3%; $OR=9,75$; IC95%:1,55 – 61,2; $P=0,023$).

Conclusão: Investir no uso de ARV como comprimido único é a principal ferramenta para melhorar a adesão. A adesão ao uso de ARV com carga viral indetectável é o principal fator de não transmissão do HIV entre casais sorodiscordantes e neste estudo o que foi preditor de transmissão foi o tempo de carga viral indetectável e a presença de outras ISTs.

Palavras-Chave: HIV. AIDS. Casais sorodiscordantes para o HIV. Transmissão sexual do HIV. Tratamento antirretroviral. Infecções de transmissão sexual.

ABSTRACT

Theoretic background: Sexual transmission as the major HIV epidemic driver. Knowing that behavior changing strategies are not sufficient to detain the epidemics, researchers currently are turning attention to the use of antiretrovirals (ARV) as one of three ways for curtailing HIV spread: PrEP, or pre-exposure prophylaxis; PEP, or post exposure prophylaxis; and TasP, or treatment as prevention. In this scenario, it is assumed that every single sexually infected person, has been part of a serodiscordant couple. Those persons are important for demographic, behavioral and biological studies which can reveal factors facilitating or deterring the HIV transmission. In this context, is known that sexual transmitted infections (STI) one cofactor for HIV transmission and undetectable viral load achieved by antiretroviral treatment makes a HIV infected person virtually incapable of transmission (undetectable = untransmissible).

Objetives: Main objetives were the assessment of HIV sexual transmission among serodiscordant couples on which the index was using ARV in the presence of other IST and also evaluate adherence to ARV.

Methods: A cross sectional study nested in retrospective cohort with 200 serodiscordant couples to HIV and 100 single persons receiving ARV treatment for at least three months under follow up at a major HIV/AIDS referral Service in Southern Brazil. Informed Consent has been obtained, after which a thorough behavioral and demographic questionnaire was responded through the *audio computer-assisted self-interviews* (ACASI). Blood and genital secretion samples were collected for viral load testing. All HIV-negative partners were counseled after testing. HIV-1 viral load was measured by Real Time Polymerase Chain Reaction (Abbott® RT-PCR) with threshold of detection of 40 copies. Vaginal viral load was measured by RT-PCR (Roche COBAS®) which had a treshold of 17 copies. Unprotected sexual intercourse was measured by RSID (Rapid Sexual Identification of Human Semen) in self collected vaginal secretion.

Results: Demographic, behavioral and biological markers were similar between couples and single participants. Women with HIV-1 serotype C had more often detectable virus in genital secretion ($P=0,006$). Correlation between vaginal and serum viral load was significant in presence of STI ($r=0,359$; $P=0.017$). There was association between ACASI report of adherence and undetectable serum viral load ($P<0,0001$). Logistic regression analysis found single tablet ARV double the chance of adherence to treatment. Most of index cases were female (70%). Median time of couple relationship was 72 months. Five partners acquired infection, four men and one woman an incidence rate of 2,5% (IC95%: 0,8%-5,7%) RSID test was positive in 12,1%, indicating unprotected vaginal intercourse. Mean plasma virus load results were higher in HIV transmitters compared to non-transmitters ($p=0.02$). IST were present significantly more common among seroconverting couples (60,0% X 13,3%; $OR=9,75$; $IC95\%:1,55 - 61,2$; $P=0,023$).

Conclusion: Single tablet ARV was found to be the single most efficient tool to increase adherence to antiretroviral treatment. Undetectable viral load is the main factor associated with non transmission of HIV among serodiscordant couples. HIV transmission was associated with presence of STI and a shorter time with serum undetectable viral load.

Keywords: HIV. AIDS. Serodiscordant couples. Sexual transmission. Antiretroviral treatment. Sexually transmitted infections.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Taxa de detecção de AIDS (/100 mil hab.) segundo UF e capital de residência. Brasil, 2016^a ..	13
Figura 2 – Resultado da busca de dados.....	17
Figura 3 – Oportunidades de prevenção da Infecção pelo HIV-1	20
Figura 4 – Características dos estudos incluídos³⁹	25
Figura 5 – Patogênese da Infecção pelo HIV⁴⁶	29
Figura 6 – Infeciosidade e susceptibilidade	30
Figura 7 – Marco conceitual.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Risco relativo de fatores que aumentam e diminuem a transmissão sexual do HIV⁴⁴	27
Tabela 2 – Exposição de ARV nos fluidos do trato genital, células e tecidos comparados com o sangue⁶⁹ .	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACASI - *Audio Computer-Assisted Self-Interview*

AIDS - Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

AOR - *Adjusted Odds Ratio*

ART - *Antiretroviral Therapy*

ARV - Antirretroviral

AUDIT - *Alcohol Use Disorders Identification Test*

CCR5 - *Chemokine Receptor Activity 5*

CD4 - *Cluster of Differentiation 4*

CROI - *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*

CV - Carga Viral

DAST - *Drug Abuse Screening Test*

DMO - Densidade Mineral Óssea

EF - *Elementary school*

EM - *High school*

FTC - Entricitabina

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

HPTN 052 - *Prevention Trial Network 052*

HSH - Homem que faz sexo com Homem

HTLV1 e 2 - Vírus Linfotrópico Humano

IgA - Imunoglobulina A

IgE - Imunoglobulina E

IgG - Imunoglobulina G

IgM - Imunoglobulina M

iPrEx - *Pré-Exposure Prophylaxis Initiative*

IRBs - *Institutional Review Boards*

IST - Infecções Sexualmente Transmissíveis

M - *Major*

MTR - *Multiple Tablet Regimen*

N - *New*

O - *Outlier*

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCR - *Polymerase Chain Reaction*

PEP - Profilaxia pós-exposição

PLVHA - *People Living with HIV/AIDS*
PrEP - Profilaxia pré-exposição
PVH - Pessoas Vivendo com HIV
RR - Risco Relativo
RS - Rio Grande do Sul
RSID - *Rapid Stain Identification of Human Semen*
RT-PCR - *Real Time Polymerase Chain Reaction*
SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*
STI - *Sexually Transmitted Infections*
STR - *Single Tablet Regimens*
SUS - Sistema Único de Saúde
TARV - Terapia Antirretroviral
TasP - Tratamento para Prevenção
TDF - Tenoovir
TRIPAI - Teste rápido no Pai
UNAIDS - *United Nations Program on HIV/AIDS*
WHO - World Health Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 Estratégia de busca de informações para revisão da literatura	16
2.1.1 Resultados da busca de dados.....	17
2.2 Casais sorodiscordantes para o HIV	18
2.3 Transmissão sexual do HIV	26
2.4 ISTE transmissão sexual do HIV-1	31
2.5 Uso de ARV e prevenção da transmissão sexual do HIV.....	33
2.6 Subtipos virais do HIV-1 e transmissão sexual	37
3. MARCO CONCEITUAL	39
4. JUSTIFICATIVA	40
5. OBJETIVOS	41
5.1 OBJETIVO GERAL	41
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
7. ARTIGO 1	49
8. ARTIGO 2	67
9. ARTIGO 3	83
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	102
11. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	103
12. ANEXOS	104
12.1 Anexo A - Perguntas e possíveis respostas do ACASI	104
12.2 Anexo B - Formulário de coleta de dados	138
12.3 Anexo C - Checklist de atendimento	139
12.4 Anexo D - Aprovação do CEP e TCLE.....	141

1. INTRODUÇÃO

Aproximadamente 1,8 milhão de adultos foram infectados recentemente pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV-1) segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS)¹ e mais de 90% dessas infecções são transmitidas sexualmente e ocorrem em indivíduos em idade reprodutiva.

No Brasil de 1980 a junho de 2016 foram notificados 842.710 casos de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) com uma média de registro anual de 41,1 mil casos nos últimos cinco anos atingindo uma taxa de detecção de 19,1 casos por 100 mil habitantes. A cidade de Porto Alegre é o epicentro da epidemia no país e apresentou taxa de 65,9 casos/100 mil hab., em 2016, valor superior ao dobro da taxa do Rio Grande do Sul e 3,6 vezes maior que a taxa do Brasil².

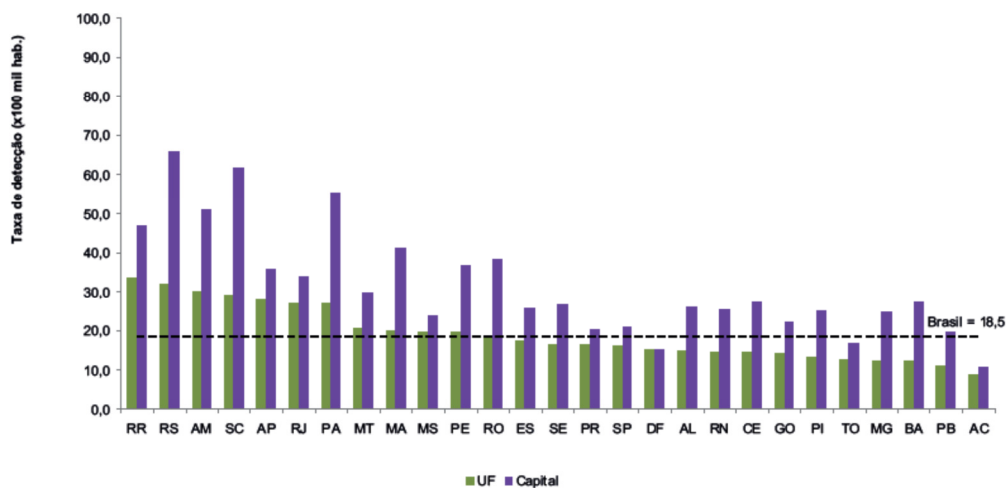


Figura 1 – Taxa de detecção de AIDS (/100 mil hab.) segundo UF e capital de residência. Brasil, 2016^a.

^a Casos notificados no Sinan e Siscel/Siclam até 30/06/2017; no SIM, de 2000 a 2016.

O relatório UNAIDS 2016³ faz uma análise detalhada dos avanços e desafios para alcançar as metas de tratamento 90–90–90. Os objetivos foram lançados em 2014 para acelerar o progresso na resposta ao HIV, de modo que, até 2020, 90% de todas as pessoas vivendo com HIV conheçam seu estado sorológico positivo para o vírus, 90% de todas essas pessoas diagnosticadas com HIV tenham acesso ao tratamento antirretroviral (ARV), e que 90% de todas as pessoas em tratamento tenham carga viral indetectável.

A terapia ARV tem melhorado significativamente o prognóstico de pacientes infectados pelo HIV-1 e diminuído a associação com morbidade e mortalidade, além de reduzir a transmissão sexual entre casais sorodiscordantes⁴.

O *HIV Prevention Trial Network 052* (HPTN 052) foi o estudo que definitivamente mostrou o benefício do uso de ARV para prevenir a transmissão sexual do HIV-1 entre casais heterossexuais sorodiscordantes⁵. Desde a publicação desse estudo, a Organização Mundial de Saúde (OMS) tem recomendado o uso de ARV como método de prevenção da transmissão do HIV-1 entre casais sorodiscordantes⁶. Apesar do sucesso do HPTN 052, os principais esforços de pesquisa hoje são para avaliar a efetividade do tratamento antirretroviral como prevenção no mundo real fora da segurança de um estudo bem desenhado, controlado para uma determinada população elegível⁷.

Essa questão é particularmente importante porque, apesar dos avanços atuais em estratégias de prevenção, o número de novas infecções pelo HIV-1 continua a aumentar como mostram as estatísticas^{1,3}.

Sabe-se que o principal determinante na transmissão do HIV-1 entre parceiros sorodiscordantes é a adesão do parceiro portador do HIV-1 aos ARVs⁸. Devido ao maior risco de transmissão ou aquisição de HIV-1, indivíduos em relacionamentos sorodiscordantes são ótimos alvos para esforços de prevenção.

Embora a maior parte dos estudos demonstre que o risco de transmissão do HIV é ínfimo em pessoas com carga viral indetectável⁹⁻²¹, a presença de infecções sexualmente transmissíveis (IST) pode afetar a carga viral da secreção genital aumentando o risco de transmissão do HIV-1 apesar do uso adequado de ARV com supressão virológica. Isso ocorre principalmente em mulheres com úlceras genitais, que podem apresentar uma carga viral residual em secreções genitais apesar da carga viral indetectável no sangue. O aumento de células inflamatórias locais também pode favorecer o tropismo celular do HIV. A relação entre a penetração das drogas ARV no trato genital, a supressão da replicação com o tratamento e a relevância da persistência do HIV-1 nas secreções genitais permanecem apenas parcialmente entendidas²²⁻²⁴. Os subtipos virais do HIV-1 também são importantes na transmissão, pois sabe-se que nos lugares onde predomina o subtipo C a epidemia se espalha mais rapidamente devido à maior carga viral no sangue e secreções genitais nos indivíduos portadores desse subtipo²³. Poucos estudos têm avaliado se a concentração genital do HIV-1 está correlacionada com o risco de transmissão. Sabe-se que mais de 90% de todas as novas infecções pelo HIV-1 no mundo são transmitidas sexualmente e é necessária uma maior compreensão dos mecanismos biológicos subjacentes da infecção²⁵.

Fundamentalmente o uso de ARV como tratamento para prevenção (TasP) muda o foco da prevenção da transmissão sexual do HIV do uso de *condom* para adesão ao uso de ARV redefinindo o relacionamento sexual das pessoas vivendo com HIV^{18,26}. O objetivo principal deste estudo foi avaliar o risco de transmissão sexual do HIV-1 com a presença de outras ISTs entre casais sorodiscordantes cujo índice estava em uso de ARV e identificar os fatores significativos de soroconversão nesse cenário. Outro objetivo foi avaliar adesão aos antirretrovirais conforme os regimes de tratamento e fatores comportamentais obtidos de relatos do *audiocomputer-assisted self-interviews* (ACASI) e marcadores biológicos. Adicionalmente, verificaram-se possíveis diferenças demográficas, comportamentais de acordo com a situação conjugal: casais *versus* solteiros.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégia de busca de informações para revisão da literatura

A revisão da literatura foi focada em quatro temas principais: casais sorodiscordantes para o HIV, transmissão sexual do HIV, IST, uso de ARV. As buscas foram realizadas nas bases de dados Pubmed, SciELO e LILACS em quatro etapas por meio dos termos: HIV.AIDS. Serodiscordant couples. Sexual transmission. Antiretroviral treatment. Sexually transmitted infections.

Casais sorodiscordantes para o HIV: casais heterossexuais e/ou homossexuais sorodiscordantes para o HIV, características demográficas, comportamentais, fatores de risco de transmissão sexual do HIV nessa população específica, presença de IST, subtipo viral;

Transmissão sexual do HIV-1: patogênese, frequência de sexo entre os parceiros de um casal, uso de *condom*, tipo de prática sexual, relações extraconjugais;

IST: presença de IST no parceiro índice infectado pelo HIV e/ou no seu parceiro não infectado, tipos de IST, com lesão ou sem lesão em genitais e os mecanismos fisiopatológicos associados à transmissão do HIV nesse contexto; e

Uso de ARV: prevenção da transmissão sexual do HIV-1 com o uso de ARV, adesão aos ARVs no parceiro índice e fatores implicados na adesão, tipo de ARVs usados regimes de comprimidos únicos ou múltiplos, correlação entre adesão aos ARVs e carga viral indetectável no sangue e na secreção vaginal, penetração das drogas nas secreções genitais.

A pesquisa foi restrita aos últimos 20 anos com versão disponível em Inglês, Francês e Português e inclusão de algum outro artigo fora do período que foi considerado muito importante para o tema. Através da revisão do título e *abstract*, foram escolhidos para análise apenas os artigos que avaliaram casais heterossexuais sorodiscordantes para o HIV com ou sem uso de terapia antirretroviral.

2.1.1 Resultados da busca de dados

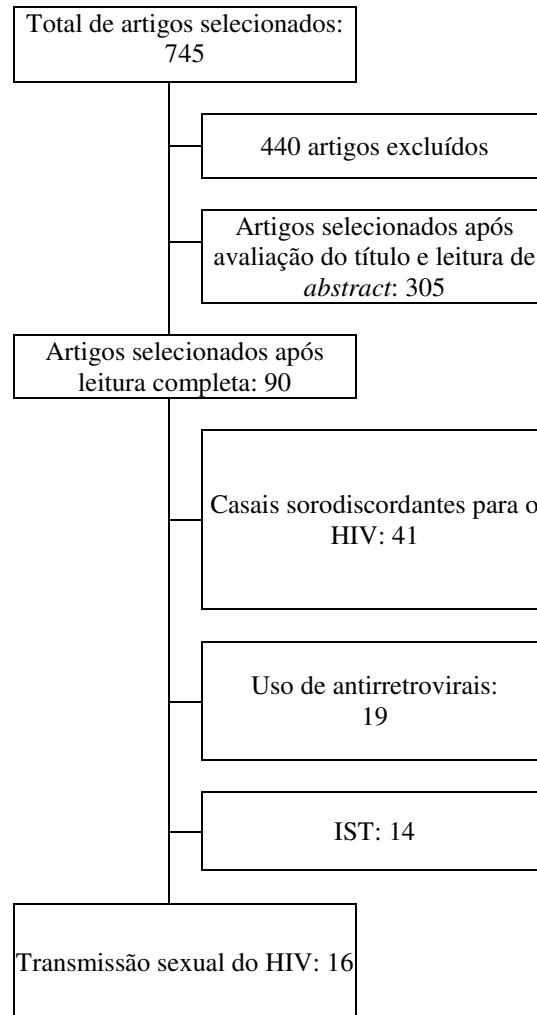


Figura 2 – Resultado da busca de dados

2.2 Casais sorodiscordantes para o HIV

As últimas três décadas acumularam muitos conhecimentos sobre a epidemia do HIV e hoje fica claro que ela avança devido à transmissão sexual. Nesse cenário a infecção pelo HIV é adquirida de um parceiro sorodiscordante, sendo muito importante identificar, aconselhar e acompanhar esses casais buscando não só o tratamento do caso índice, mas também a prevenção da transmissão sexual do HIV no parceiro não infectado. O termo sorodiscordância surgiu em meados dos anos 90 ao lado de outros como sorodivergência e sorodiferença em artigos médicos americanos e franceses²⁷. Devido ao maior risco de transmissão ou aquisição do HIV, indivíduos em relacionamento sorodiscordantes são ótimos alvos para esforços de prevenção. Além disso, com a melhoria da qualidade e expectativa de vida das pessoas vivendo com HIV (PVH), esses relacionamentos são cada vez mais frequentes²⁸.

As intervenções comportamentais dirigidas àqueles que não estão infectados pelo HIV devem educar as pessoas sobre prevenção, incentivar o acesso a serviços como tratamento de IST, aumentar o uso de preservativos, reduzir o número de parceiros sexuais, atrasar o início da primeira relação sexual. O aconselhamento e testagem de voluntários é a pedra angular de qualquer estratégia de prevenção do HIV²⁹.

Entre as estratégias de mudança de comportamento para prevenção da transmissão sexual do HIV, está o uso de barreiras mecânicas durante a relação sexual. O uso de preservativos oferece alta eficácia para prevenir a transmissão do HIV e outras ISTs entre casais sorodiscordantes cujo risco anual de transmissão do HIV com seu uso consistente pode ser reduzido de 20 a 25% para 3 a 7%. Entretanto o uso de *condom* requer adesão e o seu uso pode ser baixo ou irregular em diferentes práticas sexuais de PVH³⁰⁻³¹. Os preservativos têm sido tradicionalmente divulgados como a principal opção de sexo seguro entre casais sorodiscordantes para o HIV reduzindo o risco de transmissão sexual do HIV em 80%. No entanto, o uso de preservativos não satisfaz as necessidades de sexo para todas as pessoas vivendo com HIV especialmente para mulheres que experimentam desigualdades de negociar o seu uso, para casais que desejam engravidar ou para aqueles que desejam aumentar o prazer sexual e intimidade³². Em 2007 foi realizado um estudo sobre o uso de diafragmas para prevenir a aquisição do HIV. Como o endocérvix é muito rico em células receptoras do HIV, os pesquisadores acreditavam que um diafragma poderia impedir a infecção pelo HIV; no entanto esse estudo não conseguiu demonstrar proteção. Esses resultados podem ter sido devido ao fato da infecção pelo HIV ter ocorrido fora do colo do útero, ou por adesão ruim,

ou porque o uso concomitante de preservativos em ambos os braços do estudo limitou a capacidade de detectar o benefício do uso do diafragma³³.

A circuncisão masculina também tem sido usada como forma de prevenir a transmissão sexual do HIV. Circuncisão essencialmente ergue uma barreira permanente contra o HIV através da remoção do prepúcio. A glândula do prepúcio da mucosa do pênis é rica em células receptivas à infecção pelo HIV. Dados observacionais poderosos sugeriram que os homens circuncidados eram muito menos propensos a adquirir o HIV, o que implica que a glândula é o principal local de aquisição do HIV em homens. A circuncisão foi indicada para indivíduos em áreas de alto risco, porém os desafios logísticos de fornecer procedimentos suficientes para causar impacto imediato foram assustadores. Muitos bebês nascidos em países com recursos limitados não têm acesso a circuncisões seguras, e tem havido uma clara falta de vontade política ou paciência para instituir a circuncisão neonatal segura em todo o mundo³³.

Existem quatro oportunidades para a prevenção da aquisição do HIV: antes da exposição, no momento da exposição, imediatamente após a exposição, e como prevenção secundária focada no tratamento dos indivíduos infectados. Até recentemente, a maioria dos recursos vinha sendo direcionada para estratégias comportamentais destinadas a prevenir a exposição. Reconhecendo que essas estratégias não são suficientes para conter a epidemia, os pesquisadores voltaram sua atenção para as oportunidades de prevenção pós-exposição. Há um foco crescente no uso de ARV para prevenir a infecção no momento da exposição. Da mesma forma, há evidências crescentes de que o tratamento ARV previne a infecção nos parceiros sexuais. Sendo assim, drogas antirretrovirais podem ser usadas para prevenir a transmissão do HIV em três situações: antes da exposição e no momento da exposição como profilaxia pré-exposição (PrEP), após a exposição ou profilaxia pós-exposição (PEP) e tratamento como prevenção (TasP)³³.



Figura 3 – Oportunidades de prevenção da Infecção pelo HIV-1

Muitos estudos em diferentes populações já documentaram o papel da viremia do HIV-1 na transmissão incluindo nossas publicações com casais sorodiscordantes e transmissão vertical do HIV-1²¹⁻³⁴. Uma coorte africana acompanhou, durante 24 meses, 3.297 casais heterossexuais sorodiscordantes (67% mulheres soropositivas) realizando sucessivas medidas de carga viral para avaliar os fatores associados à transmissibilidade. Era informado mensalmente o número de relações sexuais e o uso de preservativos, relatado em 93% dos contatos sexuais. A mediana de relações protegidas e desprotegidas foi de três e zero, respectivamente. Ocorreram 86 transmissões geneticamente relacionadas ao parceiro índice e em três delas (3,5%) o parceiro soropositivo informou não ter havido relação sexual no período que antecedeu a transmissão. A taxa de transmissão por ato sexual desprotegido foi de 0,0019 (IC 95%:0,0010–0,00037) na direção homem-mulher e 0,0010 (IC 95%:0,0006–0,0017) na direção mulher-homem, com um risco relativo (RR) de 1,03 (P=0,93) quando ajustado para carga viral (CV), indicando que o maior risco na direção homem-mulher foi devido a maior CV (4,1 log₁₀ 3,8 log₁₀). O uso de preservativos reduziu a infectividade em 78% (RR=0,22; IC 95% 0,11 – 0,42), independentemente do sexo do parceiro positivo. A mediana de relações sexuais caiu de 4,0 na inclusão para 2,5 no 24º mês de seguimento³⁵.

A terapia antirretroviral (ARV) tem melhorado significativamente o prognóstico de pacientes infectados pelo HIV-1 e diminuído a associação com morbidade e mortalidade, além de reduzir a transmissão sexual entre casais sorodiscordantes. Já em 2000, um estudo observacional de casais sorodiscordantes realizado em Uganda mostrou que a média de carga viral (CV) era superior nos casais nos quais os parceiros se infectaram. A análise multivariada mostrou que o incremento de 1 log na CV estava associado à taxa de incidência de transmissão do HIV da ordem de 2,45 (IC95%:1,85–3,26); quando CV foi inferior a 1.500 cópias/mm³, nenhuma transmissão ocorreu¹⁷.

Metanálise publicada em 2009, com 5.021 casais heterossexuais sorodiscordantes de 11 estudos de coorte, identificou 461 transmissões. A comparação das taxas globais nos pacientes em uso de ARV com aqueles que não estavam em uso de ARV, no entanto, indica que a transmissão heterossexual foi reduzida em 92%, de 5,64 para 0,46 por 100 pessoas/ano de seguimento quando o parceiro positivo estava em tratamento⁹.

A coorte multicêntrica *Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study* com 3.381 casais heterossexuais sorodiscordantes, de sete países africanos, que foram acompanhados durante 24 meses; os ARVs eram iniciados quando a pessoa soropositiva atingisse os critérios de indicação estabelecidos nas diretrizes de cada país (em geral contagem de células CD4 de 200 a 250 células/mm³). Iniciaram ARV no período 349 participantes (10%) com contagem mediana de CD4 de 192 células/mm³. Foram identificados 103 episódios de transmissão geneticamente relacionados ao parceiro índice (incidência de 2,13 em 100 pessoas/ano) e apenas uma entre casais nos quais a PVH estava em tratamento, com redução de 92% no risco de transmissão sexual do HIV pelo uso de ARV (taxas de transmissão de 0,37 por 100 pessoas/ano nos que usaram ARV e de 2,24 por 100 pessoas/ano nos que não usaram ARV). A proporção de relatos de relações sexuais desprotegidas diminuiu de 6,2 para 3,7% entre aqueles que iniciaram ARV, sem ter havido modificação no número de relações sexuais/mês. Entre as 94 transmissões do parceiro que não estavam sob uso de ARV, 70% ocorreram com CV superior a 50 mil cópias. No decorrer do estudo, ocorreram 39 transmissões não relacionadas geneticamente, representando incidência de 0,81 em 100 pessoas/ano de seguimento³⁶.

O estudo *HIV Prevention Trials Network 052 (HPTN052)* foi o primeiro ensaio clínico que teve a transmissão sexual como desfecho. Foi realizado em 13 centros de nove países e randomizou 1.763 casais sorodiscordantes (97% heterossexuais) com contagem de células CD4 entre 350 e 550 células/mm³ para início imediato de ARV ou acompanhamento clínico

até que a contagem de CD4 atingisse valores ≤ 250 células/mm³, quando era iniciado ARV. A mediana de seguimento foi de 1,7 ano e nesse período foram observadas 39 transmissões do HIV (taxa de incidência de 1,2/100 pessoas/ano; IC 95%:0,9–1,7). Quatro transmissões ocorreram no grupo de início precoce (taxa de incidência de 0,3/100 pessoas/ano – (IC 95%: 0,1–0,6) e 35 no grupo de tratamento adiado (2,2/100 pessoas/ano; IC 95%:1,6–3,1). Entre as transmissões, 28 foram geneticamente relacionadas ao vírus do parceiro índice (taxa de incidência de 0,9/100 pessoas/ano; IC 95%:0,6–1,3); a transmissão geneticamente relacionada no grupo de tratamento imediato ocorreu nos primeiros três meses de uso de ARV, antes da carga viral indetectável (taxa de incidência de 0,1/100 pessoas/ano; IC 95%:0,0–0,4), enquanto, no grupo de tratamento postergado, as transmissões ocorreram antes do início dos ARVs (taxa de incidência de 1,7/100 pessoas/ano; IC 95%:1,1–2,5) e 67% delas na direção mulher-homem. Não houve diferença significativa na ocorrência de IST, no relato de uso de preservativos e na taxa de adesão aos ARVs. O estudo demonstrou que o início imediato de ARV, em pessoas com CD4 entre 350 e 550 células/mm³, reduziu o risco da aquisição sexual do HIV do parceiro soropositivo em 96%, entre casais heterossexuais sorodiscordantes, em comparação com o início postergado⁵.

O seguimento de dois anos do mesmo estudo mostrou que a probabilidade de ocorrência de um evento clínico primário (morte, estágio 4 da OMS, tuberculose, doença cardiovascular, vascular, renal ou hepática severas, diabetes ou neoplasia não relacionada a AIDS) foi de 4,8% (IC 95%:3,6–6,5) no grupo com início imediato do tratamento (CD4 entre 350 e 550) e de 7,9% (IC 95%:6,2–10,1) no grupo com início de tratamento adiado. A razão relativa de risco (tratamento postergado *versus* tratamento antecipado) de um evento primário foi de 0,73 (IC 95%:0,52–1,03; P=0,074)³⁷.

Análise retrospectiva da base de dados nacional chinesa, no período entre 2003 e 2011, identificou 56.726 PVH que informaram ter parceiro soronegativo. Excluindo aqueles com informações incompletas e/ou que haviam sido tratados no passado, analisou dados de 38.862 (68,5%) casais sorodiscordantes, 24.057 deles em tratamento e 14.085 sem tratamento. Aqueles que estavam em tratamento ARV tinham transmissão predominantemente sanguínea, mediana de CD4 de 168 células/mm³ e seguimento de 2,4 anos, enquanto o grupo virgem de tratamento tinha forma de transmissão predominantemente sexual, seguimento de 1,2/ano e contagem mediana CD4 de 441 células/mm³. Nesse estudo, foram identificadas 1.631 transmissões, ou seja, uma taxa de incidência de 1,61/100 pessoas/ano (IC95%: 1,5–1,7). As taxas observadas naqueles que estavam em uso de ARV e naqueles virgens de tratamento

foram 1,3/100 pessoas/ano (IC 95%:1,2–1,3) e 2,6/100 pessoas/ano (IC 95%:2,4–2,8), respectivamente, representando redução da transmissão do HIV de 26% com razão de *odds* ajustada de 0,74 (IC 95%:0,65–0,84) no grupo tratado. Por outro lado, a proteção da transmissão ocorreu apenas no primeiro ano e não houve redução de transmissões associadas ao uso de ARV quando a PVH havia se infectado por uso de drogas injetáveis ou com parceiro masculino do mesmo sexo. A direção mais comum das transmissões foi mulher-homem, embora sem significância estatística³⁸.

Resultados referentes ao estudo PARTNER, incluindo participantes com relato de relações sexuais desprotegidas, sem história de uso de PrEP ou PEP e CV do parceiro soropositivo inferior a 200 cópias/mL, mostram que, no acompanhamento de dois anos, nenhuma transmissão do HIV geneticamente relacionada ao parceiro índice ocorreu entre 1.100 casais sorodiscordantes, em uso de ARV, 440 dos quais formados por HSH¹⁸.

Uma revisão sistemática da transmissão do HIV entre casais heterossexuais sorodiscordantes analisou estudos publicados até dezembro de 2012, tendo como desfecho primário a incidência de HIV em parceiros de indivíduo soropositivo em uso de ARV e com CV indetectável. Considerando três estudos elegíveis com CV indetectável e incluindo outros três estudos com transmissão do HIV e CV detectável, a taxa agrupada de incidência foi de 0,14/100 pessoas/ano (IC 95%:0,04–0,31). Na análise de sensibilidade, excluindo as transmissões que ocorreram com CV detectável, a taxa de transmissão foi de 0/100 pessoas/ano (IC 95%:0,00–0,01). Esses resultados não incluíram dados sobre práticas sexuais, IST ou frequência de uso de preservativos, entre outras variáveis³⁹.

Estudos	Localização	Metodologia / tipo de estudo	Cenário de estudo	Período de Inscrição	Idade	Gênero / Orientação Sexual do Parceiro HIV+	Tipo de Antirretroviral	Frequência de Realização do Teste HIV	Frequência da Medição da Carga Viral	Limite de Detecção da Carga Viral (cópias/ml)	Carga Viral (cópias/ml)
Carga Viral Confirmada											
Melo 2008	Brasil	Coorte Retrospectiva / Prospectiva	Centro Único	Fevereiro de 2000 - Janeiro de 2006	Não informada	67 (72%) mulheres, 26 (28%) homens heterossexuais	Zidovudina, lamivudina, nelfinavir, efavirenz	6 meses	Não informado	50	Mediana: 24082 para transmissor 4583 para não transmissor A1 indetectável em ARV
Del Romero 2010	Espanha	Coorte Transversal e Prospectiva	Centro Único	1989-2008	Mediana: Mulheres - 29 Homens - 32	113 (17%) mulheres, 535 (83%) homens heterossexuais	Não informado	6 meses	Não informado	50 até 1999 50 depois disso	Mediana: 6402 para não-ART, 5367 para terapia individual/dupla, não detectável para tratamento combinado
Reynolds 2011	Uganda	Coorte Retrospectiva	Clínicas Móveis	2004-2009	Parceiro HIV-: 5% - 15-19 18% - 20-24 29% - 25-29 48% - 30+	105 (42%) mulheres, 145 (58%) homens heterossexuais	Não informado	12 meses	6 meses	400	6 ma: 71%<400, 29%<2000 12 ma: 85%<400, 15%>2000 24 ma: 100%<400
Estudos	Localização	Metodologia / tipo de estudo	Cenário de estudo	Período de Inscrição	Idade	Gênero / Orientação Sexual do Parceiro HIV+	Tipo de Antirretroviral	Frequência de Realização do Teste HIV	Frequência da Medição da Carga Viral	Limite de Detecção da Carga Viral (cópias/ml)	Carga Viral (cópias/ml)

Continua...

...continuação.

Carga Viral Não Confirmada											
Donnel 2010	Botsuana, Quênia, Ruanda, África do Sul, Tanzânia, Uganda, Zâmbia	Estudo de Coorte Prospectiva	Multi- Centro	Novembro de 2004 – Abril de 2007	Mediana (IQR): HIV+: 32 (26-38) HIV-: 33 (28- 40)	2284 (68%) mulheres, 1097 (32%) homens heterossexuais	Estaduvina, lamivudina, nevirapina (61%); zidovudilina, lamivudina, nevirapina (13%); Regime contendo inibidor de protease (3%); Outros (16%); Informação insuficiente para estabelecer regime completo (7%)	3 meses	Parâmetro: 3°, 6° e 12° mês e visita final de estudo	240	Mediana: 4,1 log10 cópias por ml. 241 (70%) atingiram a supressão viroológica na visita final
Apondi 2011	Uganda	Coorte Prospectiva	Centro Único	Maio de 2003 – Dezembro de 2007	Mediana: Mulheres 37 Homens 41	Não informado	Não informado	12 meses	3 meses	50	36 meses: 97,5%<1700 2,5%>1700
Cohen 2011	Botsuana, Quênia, Maláui, África do Sul, Zimbábue, Brasil, Índia, Tailândia, EUA	Teste Controlado e Aleatório	Multi- Centro	Junho de 2007 – Maio de 2010	18%: 18- 25 61%: 26- 40 21%: mais de 40	97% heterossexuais: 873 (50%) mulheres, 890 (50%) homens	Zidovudina, lamivudina, efavirenz em 72% dos participantes (Outras drogas do estudo: atazanavir, nevirapina, tenofovir, emtricitabina, zidovudina, didanosina, estavudina, lopinavir e ritonavir	Trimestral	Não informado	400	Mediana: 4,4 log10 cópias por ml

Figura 4 – Características dos estudos incluídos³⁹

O HIV Prevention Trial Network 052 (HPTN 052) foi o estudo que definitivamente mostrou o benefício do uso de ARV para prevenir a transmissão sexual do HIV-1 entre casais heterossexuais sorodiscordantes⁵. Desde a publicação desse estudo, a Organização Mundial de Saúde (OMS) tem recomendado o uso de ARV como método de prevenção da transmissão do HIV-1 entre casais sorodiscordantes⁶.

O sucesso do uso de ARV para prevenir a transmissão sexual do HIV-1 entre casais heterossexuais sorodiscordantes foi tanto que em 2008 a Swiss Federal Commission para HIV/AIDS estabeleceu que indivíduos heterossexuais HIV positivos em uso efetivo de ARV que tivessem carga viral indetectável no plasma por até seis meses e não tivessem outras ISTs nesse período poderiam ser considerados nãoinfectantes. Essa declaração levou a um considerável debate sobre os possíveis riscos de desinibição sexual e compensação de risco nessa população contrabalançando os benefícios das estratégias atuais de prevenção biomédica^{7,15}. Após a liberação dos dados do estudo HPTN 052 e todas as demais evidências que são hoje inegáveis em apoio à Declaração Suíça, houve então um movimento global de se adotar o tratamento ARV como prevenção da transmissão sexual do HIV (TasP) e que parceiros sexuais com carga viral indetectável têm risco mínimo de transmissão sexual para seus parceiros sorodiscordantes^{7,40}.

2.3 Transmissão sexual do HIV

O risco de transmissão sexual do HIV-1 para uma exposição é de aproximadamente 0,1 a 1%. Esse risco depende de vários fatores como o grau de infecciosidade do caso índice e da susceptibilidade do receptor. Esse tópico foi extensivamente revisado na literatura científica. A carga viral no trato genital, o tropismo viral, a inflamação e a migração de células infectadas e infectáveis contribuem para a transmissão⁴⁰.

Embora um único episódio de intercurso sexual leve a um risco de transmissão do HIV de 0,1 a 1%, esse risco é geralmente descrito como cumulativo e há muitos fatores que podem maximizar ou minimizar esse risco. Sabe-se que a carga viral de uma pessoa infectada pelo HIV é mais alta durante a infecção aguda. Sendo assim, uma frequente exposição com um parceiro que tenha carga viral controlada pode ter menos risco do que uma única exposição com vários parceiros infectados desconhecidos. O inóculo viral é crítico para o sucesso da infecção e assim o risco de adquirir infecção pelo HIV de um único ato sexual é relativamente baixo e não é constante. O tipo de exposição sexual é também um fator determinante⁴². O

sexo anal receptivo tem um risco maior de aquisição do HIV-1 do que o sexo vaginal como já demonstrado por diversos autores^{40,44-46}.

Tabela 1 – Risco relativo de fatores que aumentam e diminuem a transmissão sexual do HIV⁴⁴

Cofator	Risco Relativo	Intervalo de Confiança de 95%	Referências
Fatores que aumentam a probabilidade de transmissão:			
Alta carga viral plasmática (log10 cópias/ml)	2,89	(2,19, 3,82)	[69]
Úlcera genital ^a	2,65	(1,35, 5,19)	[69]
Estágio agudo versus estágio assintomático da doença	7,25 ^b	(3,05, 17,3)	[70]
Estágio tardio versus estágio assintomático da doença	5,81 ^b	(3,00, 11,4)	[70]
Fatores que diminuem a probabilidade de transmissão:			
Uso de anti-retrovirais por parceiro infectado pelo HIV			
Tratamento precoce versus tratamento tardio	0,04 ^c	(0,01, 0,27)	[72]
Tratamento recebido versus nenhum tratamento recebido	0,08	(0,00, 0,57)	[73]
Profilaxia pré-exposição de parceiro não infectado pelo HIV			
Entre casais heterossexuais	0,29 ^d	(0,17, 0,47)	[16,17]
Entre homossexuais	0,56	(0,37, 0,85)	[74]
Entre usuários de drogas injetáveis	0,52	(0,28, 0,90)	[75]
Uso de preservativo	0,20 ^e	(0,08, 0,47)	[18]
Circuncisão masculina (parceiros heterossexuais)			
O parceiro não infectado pelo HIV é do sexo masculino	0,50 ^f	(0,34, 0,72)	[76]
O parceiro não infectado pelo HIV é do sexo feminino	0,80	(0,53, 1,36)	[77]
Circuncisão masculina (homossexuais)			
Parceiro insertivo não está infectado pelo HIV	0,27 ^g	(0,17, 0,44)	[78]
Parceiro receptivo não está infectado pelo HIV	1,20 ^g	(0,63, 2,29)	[78]

^a Característica do parceiro não infectado pelo HIV, portanto, o risco relativo reflete o risco aumentado de aquisição da infecção por HIV de um parceiro infectado

^b O risco de transmissão que leva em conta a duração da infecciosidade foi calculado usando esses dados: risco de transmissão por pessoa-ano para estágio inicial versus estágio assintomático da doença é de 2,76 (intervalo de confiança de 95% (IC) 1,31 - 5,09) e para estágio tardio versus estágio assintomático é de 0,76 (IC 95% 0,41 - 1,28); portanto, 26 e sete vezes mais infecciosas, respectivamente (71).

^c A taxa de risco reportada foi usada para aproximar o risco relativo.

^d Para essa estimativa, combinamos o número de eventos e dados em tempo real do tenofovir e emtricitabina (TDF-FTC) e grupos de placebo de dois estudos de profilaxia pré-exposição (16,17) e, em seguida, empregamos regressão de Poisson para calcular o risco relativo estimado com um IC 95% exato.

^e Esta revisão indica que o uso consistente de preservativos resulta em 80% de redução na incidência do HIV. O uso consistente é definido como o uso de preservativo para todos os atos de penetração vaginal. Como os estudos utilizados nesta revisão não relataram a "exatidão" do uso, ou seja, se os preservativos foram usados corretamente e perfeitamente para cada ato sexual, a eficiência e não a eficácia está estimada. A eficiência foi estimada a partir de duas estimativas de incidência separadas: um menos a taxa de incidência entre os usuários de sempre e a incidência entre os que não são usuários.

^f Esta revisão combinou as estimativas de sobrevivência de três ensaios (78-80) em 12 meses e também em 21 ou 24 meses em uma meta-análise usando o modelo de efeitos aleatórios. A razão de risco de incidência (IRR) resultante foi de 0,50 aos 12 meses com um IC 95% de 0,34 - 0,72, e 0,46 aos 21 ou 24 meses (IC 95% 0,34-0,62).

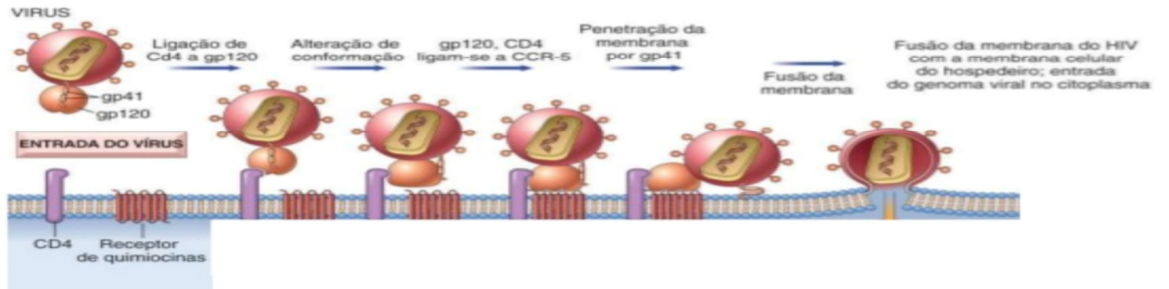
^g As razões de probabilidade relatadas foram usadas para aproximar os riscos relativos.

Os mecanismos através dos quais o HIV-1 infecta as mucosas é bem diverso. Vírus livre de células podem infectar as mucosas através da via transcitótica como é demonstrado em modelos animais. Já os vírus associados às células podem entrar nas mucosas através da transmigração de células de doador infectado. O HIV-1 também pode se disseminar através da migração de células imunes. Se a mucosa contém ulcerações ou abrasões, o HIV-1 pode entrar diretamente via soluções de continuidade do tecido epitelial. As primeiras células do hospedeiro a serem infectadas são os macrófagos, as células dendríticas, os linfócitos ou células da membrana epitelial⁴².

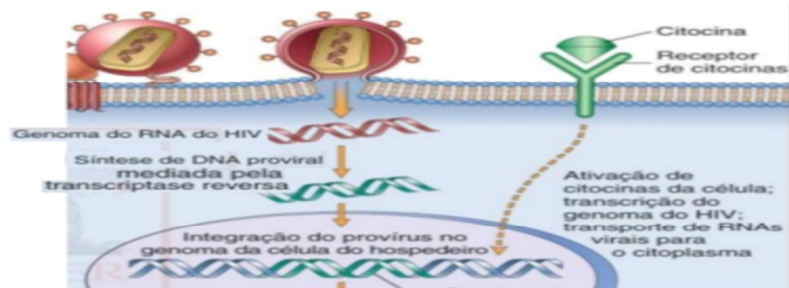
Estudos indicam que os fagócitos são mais frequentemente infectados e que as células dendríticas transportam o HIV-1 para o linfócito suscetível. Tanto os macrófagos quanto as células dendríticas tornam-se infectadas através da combinação de receptores CR5 das células¹⁷. Os mecanismos de defesa do hospedeiro levam para endocitose e destruição de alguns vírus isolados, entretanto algumas variedades do HIV-1 conseguem se replicar. Variações com tropismo R-5 são selecionadas primariamente, possivelmente porque é a primeira célula suscetível a entrar em contato com o HIV-1 que expressa o receptor CCR5. De modo inverso, o CXCR4 é a variação de tropismo que pode ser patogênico para permitir a sobrevivência de monócitos e linfócitos. Sendo assim, o tropismo viral CCR5 causa persistente infecção dos linfócitos CD4 após a infecção das células dendríticas⁴³.

A patogênese da transmissão sexual do HIV-1 é multifatorial e envolve: carga viral, tropismo viral, microambiente genital e a concomitante presença de outras ISTs, todos desempenhando um papel na determinação da infecção. A infecciosidade do caso índice é indicada pela sua carga viral plasmática, que é o fator-chave para o risco de transmissão. O grau de infecciosidade também depende da concentração do HIV-1 em outros fluidos corporais, particularmente sêmen e secreção cervicovaginal⁴⁴⁻⁴⁵.

1) Infecção de Células



2) Integração



3) Ativação da Replicação

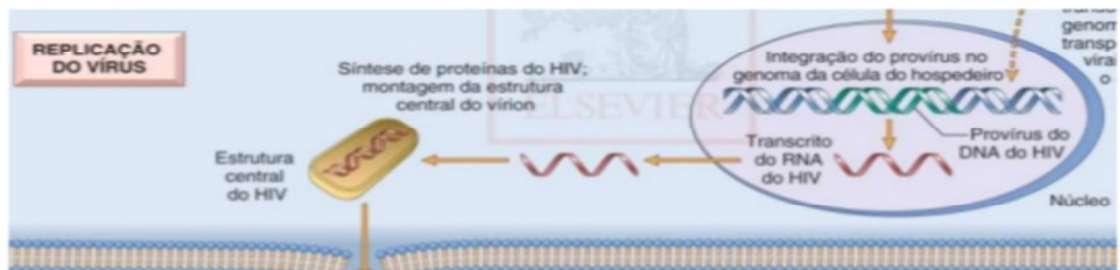


Figura 5 – Patogênese da Infecção pelo HIV⁴⁶

Geralmente, as alterações nas cargas virais do plasma e secreção genital tendem a ser concomitantes, no entanto fatores locais podem influenciar a excreção genital do HIV-1, levando à compartimentação viral. A correlação entre os níveis de vírus no trato genital, plasma, leite materno e líquido não é exata. A carga viral do plasma e da secreção genital tem sido divergente em muitos estudos. Os níveis virais no trato genital podem variar mais que no sangue. Os fatores que contribuem para a compartimentação do HIV na secreção genital são: outras ISTs e os ARVs, que têm diferentes níveis de concentrações no sangue e nas secreções genitais. Além disso, diferentes práticas sexuais e comportamentais podem afetar a eficácia de intervenções biológicas específicas⁴⁷.

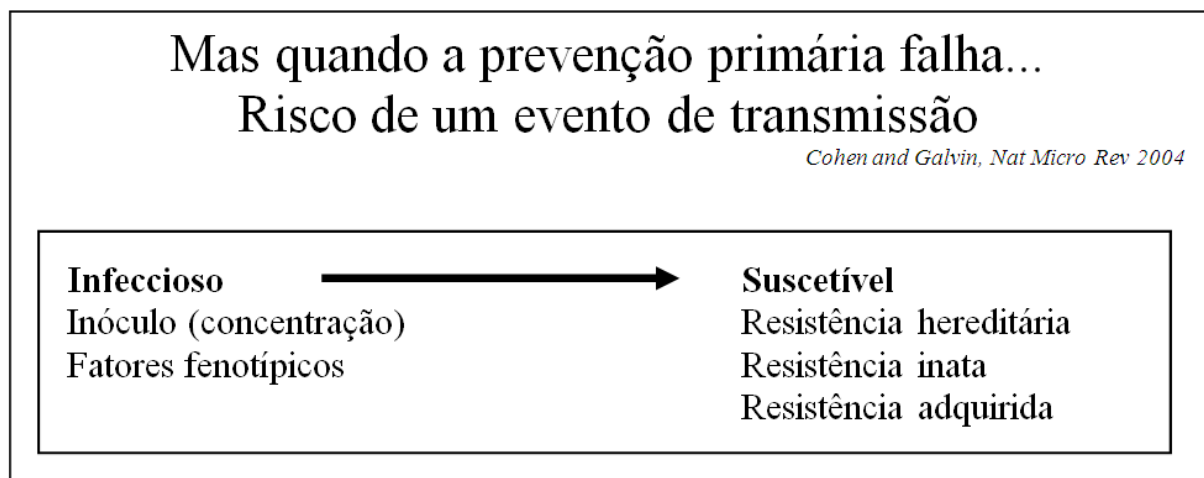


Figura 6 – Infecciosidade e susceptibilidade

Além da infecciosidade do parceiro índice, a susceptibilidade do parceiro exposto é o outro grande determinante para a transmissão sexual do HIV-1. A patogênese viral também depende da presença de células receptivas adequadas, replicação local do vírus e resistência à infecção inata ou adquirida. Nem todos os indivíduos são igualmente suscetíveis à infecção pelo HIV-1. A deleção específica de receptores CCR5, que estão presentes em cerca de 1% das pessoas brancas, confere considerável resistência genética à infecção pelo HIV-1. Outros polimorfismos genéticos podem aumentar ou diminuir a susceptibilidade ao HIV-1⁴⁸.

Em termos de propagação da infecção, o número de novos casos é diretamente dependente de três variáveis: a eficiência da transmissão, a taxa de contatos e a duração da infecciosidade. Tanto a infecciosidade quanto a susceptibilidade do hospedeiro afetam a eficiência da transmissão do HIV-1. Cofatores como as ISTs e a inflamação do trato genital aumentam ambas as variáveis (infecciosidade e susceptibilidade). Além disso, o fenótipo do vírus, a infecção primária e a infecção avançada pelo HIV-1 são fatores que aumentam o grau de infecciosidade⁴⁹.

2.4 IST e transmissão sexual do HIV-1

Na década de 90, três grandes estudos de comunidade randomizados (Tanzânia, Rakai e Uganda) foram conduzidos na África para prevenção e controle do HIV e outras ISTs. O estudo da Tanzânia e Rakai contribuiu com um melhor controle das ISTs⁵⁰⁻⁵¹. Em Uganda foi levado tratamento das ISTs em massa e em Masaka (Uganda) foi realizado um trabalho de educação para saúde reprodutiva e aprimoramento dos serviços de IST. No estudo da Tanzânia, foi demonstrada 40% de efetividade em diminuir a infecção pelo HIV em comunidades rurais com o manejo sindrômico de todas as ISTs comparado com comunidades que não receberam nenhuma intervenção⁵⁰. Nos estudos de Rakai e Uganda, não houve demonstração na diferença da infecção pelo HIV com o tratamento das outras ISTs⁵¹⁻⁵². As diferenças observadas nos três estudos deu-se provavelmente devido às diferenças epidemiológicas da epidemia pelo HIV nos lugares: enquanto na Tanzânia a prevalência era de 4%, em Uganda era de 16%. Outra diferença importante estava na prevalência de ISTs virais: Uganda tinha uma taxa mais alta de infecção pelo vírus *herpes* tipo 2 (HV2) do que a Tanzânia. Além disso, a maior efetividade da abordagem sindrômica das IST sem comparação com o tratamento de massa (tratamento com antibióticos sem que haja uma correlação entre a sintomatologia e o tratamento). Mesmo assim, o estudo Rakai em particular contribuiu com dados significativos para ajudar a entender a transmissão sexual do HIV-1.

Em um estudo de 415 casais sorodiscordantes para o HIV-1, com duração de 2,5 anos realizado em Rakai, um achado muito significativo foi o de que a presença de úlceras genitais ou a confirmada soropositividade para HV2 era associada com um aumento da taxa de transmissão para o HIV-1¹⁷. Em um subestudo com 174 casais monogâmicos em Rakai, o risco de transmissão sexual do HIV-1 foi cinco vezes maior em casais com infecção pelo HV2⁵³. Estudos adicionais têm demonstrado que a infecção pelo HV2 pode aumentar o risco

de aquisição do HIV-1 de duas a quatro vezes. O HV2 é altamente prevalente na África Subsariana, onde cerca de 70 a 80% das mulheres são soropositivas⁵⁴⁻⁵⁵.

Assim sendo, pode-se dizer que as epidemias pelo HV2 e pelo HIV-1 se alimentam mutuamente, com a reativação do HV2 levando a um aumento de transmissão sexual do HIV-1. O aumento da carga viral plasmática do HIV-1 também pode ocorrer durante os períodos de reativação das lesões genitais pelo HV2, bem como longos períodos de supressão do HV2 pode ter um impacto favorável na progressão da doença pelo HIV-1⁵⁴.

ISTs em geral e não somente aquelas que causam úlceras genitais têm sido reconhecidas como um dos fatores que aumentam a chance de transmissão do HIV-1, tornando os hospedeiros mais suscetíveis pelo aumento das células-alvo e aumento da regulação de receptores do HIV-1 como o CCR5. Adicionalmente, quando criam abrasões e soluções de continuidade nas mucosas, aumentam o portal para a entrada do HIV-1. A excreção de citocinas promovida pela inflamação também facilita a entrada viral⁵⁵. Elas também aumentam a infectividade em pessoas infectadas pelo HIV-1 pelo aumento de células inflamatórias, o que contribui para o aumento da excreção viral⁵⁶. Uretrite gonocócica tem sido demonstrada como aumentando a excreção do HIV-1 em oito vezes em homens no Malawi⁵⁷. Outros estudos têm demonstrado de 1,5 a 2,2 vezes o aumento da aquisição do HIV-1 em pacientes que têm uretrite. Em mulheres, o tratamento de cervicites tem sido associado a uma modesta diminuição na excreção cervical do HIV-1⁵⁸⁻⁶⁰.

No geral, as ISTs são associadas com o aumento de 1,5 a 2 vezes o risco de aquisição do HIV-1 e susceptibilidade do hospedeiro. O papel da Sífilis e vaginose bacteriana em aumentar a infecciosidade e susceptibilidade ao HIV-1 não está muito claro embora alguns estudos sugiram essa associação⁶¹⁻⁶².

Recentemente, foi apresentado no Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections(CROI) 2018 uma visão geral sobre o papel do microbioma vaginal na aquisição do HIV-1 em mulheres. A Disbiose microbiana vaginal é caracterizada pela dominância de bactérias anaeróbias (*Gardnerella* sp, *Prevotella* sp, *Mobiluncus* sp e *Atopobium* sp), que estão associadas a um pH elevado, inflamação, dano da barreira do epitélio vaginal com consequente maior susceptibilidade às ISTs.

A vaginose bacteriana foi descrita como o diagnóstico clínico típico de disbiose do microbioma vaginal, que é frequentemente refratária ao tratamento com antibióticos.

O aumento da prevalência de Disbiose vaginal foi observado em regiões com altas taxas de infecção pelo HIV em mulheres. Em vários estudos, a disbiose vaginal e vaginose bacteriana foram associadas com o aumento de risco de aquisição do HIV. Além disso, homens que têm parceiras sexuais (femininas) com vaginose apresentam risco aumentado de aquisição do HIV. Há também um maior risco de transmissão do HIV de mãe para filho em mulheres com vaginose bacteriana.

Os mecanismos pelos quais a disbiose vaginal aumenta a transmissão sexual do HIV são, em primeiro lugar, a inflamação caracterizada pelo aumento de citocinas, quimiocinas e neutrófilos no trato vaginal e, em segundo lugar, as bactérias vaginais disbióticas, que podem reduzir a integridade da barreira epitelial. Alguns estudos demonstram que os *Lactobacillus* sp e *Gardnerella* sp pioram a cicatrização de feridas. Para um melhor entendimento do papel da Disbiose no metabolismo de drogas e risco de aquisição pelo HIV, futuros estudos são necessários⁶³.

2.5 Uso de ARV e prevenção da transmissão sexual do HIV

Com o desenvolvimento de agentes antivirais no início dos anos 90, surgiram vários estudos farmacológicos clínicos demonstrando que os medicamentos ARV penetram no trato genital, mas com sucesso variável. Intensas investigações da farmacologia dos ARVs nas secreções genitais demonstraram que vários fármacos em diferentes classes terapêuticas se concentram de forma confiável no trato genital masculino e feminino (Tabela 2). A penetração do fármaco no sêmen pode ser prevista, porém não se sabe ao certo da penetração no trato genital feminino⁶⁴⁻⁶⁹.

Tabela 2 – Exposição de ARV nos fluidos do trato genital, células e tecidos comparados com o sangue⁶⁹

Dados sob condições de dose única (dose múltipla)					
Medicamento	FCV	TVC	PS	Células mononucleares seminais ^a	Tecido colorretal
Dados sob condições de dose única (dose múltipla)					
Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos					
Tenofovir	1,35 (0,75) ^b	5,8 ^{c,e} /0,6 ^{d,e}	4,4 (5,1)	9,4 (17,5)	33 ^e
Abacavir	0,21 (0,08) ^b		(1,5) ^b		
Lamivudina	2,41 (4,11) ^b		(6,70)	1,00	
Zidovudina	3,71 (2,35) ^b		(2,30)	0,36	
Didanosina	0,06 (0,21) ^b				
Emtricitabina	1,11 (3,95) ^b	4,2 ^{c,e} /7 ^{d,e}			4,3 ^e
Estavudina	0,04 (0,05) ^b		(3,50)		
Inibidores da protease					
Lopinavir (com RTV)	0,17 (0,08) ^b		(0,05)		
Atazanavir (com RTV)	0,16 (0,18) ^b		(0,10)		
Ritonavir (RTV)	0,18 (0,26) ^b		0,11 (0,07) ^b		5,8 (12,8) ^b
Indinavir (com RTV)	(4,60)		1,9 ^b		
Darunavir (com RTV)	(1,5) ^b		0,18 (0,20) ^b		1,26 (2,70) ^b
Amprenavir	(0,50) com RTV		(0,20) sem RTV		
Nelfinavir			(0,08) ^b		
Saquinavir (com RTV)			(0,03) ^b		
Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa					
Efavirenz	0,005 (0,004) ^b		(0,03)		
Nevirapina	(0,80)		(0,60)		
Delavirdina	(0,40)				
Etravirina	(1,3) ^b		0,17 (0,15) ^b		15,7 (7,5) ^b
Inibidores de entrada					
Maraviroque	1,9 (2,7) ^b	1,9 ^b	0,6 (0,6) ^b		9 (28) ^b
Inibidores da integrase					
Raltegravir	0,64 (0,93) ^b		(3,20)		39 (239) ^b

As comparações são amostras pareadas de tecido / plasma sanguíneo (PLS), salvo indicação em contrário. ASC, área sob a curva de concentração-tempo; PLS, plasma sanguíneo; FCV (fluido cérvico-vaginal); PS, plasma seminal; TVC, tecido vaginal e/ou cervical. Modificado de [5].

^a Células mononucleares seminais em comparação com células mononucleares do sangue periférico.

^b ASC_{FCV}, PS ou tecido: razão ASC_{PLS}.

^c Cervical.

^d Vaginal.

^e Tecido ASC 1-14 dias: razão ASC_{PLS 1-14 dias}.

A relação entre a penetração de drogas no trato genital, a supressão da replicação do trato genital com o tratamento e a relevância da excreção persistente do HIV-1 para a transmissão permanece apenas parcialmente compreendida⁷⁰.

Vários grupos relataram a detecção do HIV no sêmen resistente aos inibidores de protease, refletindo a má penetração dessa classe de agentes. Por outro lado, os autores relataram supressão completa do HIV no sêmen ao longo de 48 semanas com a combinação lopinavir-ritonavir, embora esses agentes só fossem detectáveis no plasma sanguíneo, e não no plasma seminal^{68,71}. A incapacidade de suprimir completa e consistentemente a replicação do HIV no trato genital em homens e mulheres demonstra que esses compartimentos não obtêm o benefício total dos ARVs. De fato, muito recentemente, os pesquisadores têm argumentado que a replicação persistente de cópias baixas do HIV pode ser atribuída à baixa penetração ou ao metabolismo dos ARVs nos tecidos linfóides. Após uma dose única de

tenofovir, foi demonstrada uma penetração discrepante nos tecidos cervical, vaginal e retal, com níveis teciduais cervicais e vaginais 10 a 100 vezes menores para o tenofovir e tenofovir difosfato do que os obtidos no tecido retal⁷²⁻⁷³.

O tratamento como prevenção, embora promissor, não pode ser considerado garantia de sucesso para todas as pessoas. Há uma necessidade de entender o equilíbrio adequado entre o uso de ARV e outros modos de prevenção da aquisição do HIV-1, bem como a magnitude do benefício da prevenção combinada¹¹.

Outra questão importante em relação ao uso de ARV é a adesão ao tratamento. A consciência das pessoas de que o uso de ARV prolonga a vida, melhora a qualidade de vida e evita a transmissão do HIV-1 é que pode ajudar a mudar a tomada de decisão para aderir ao tratamento e escolher a melhor forma de relacionamento sexual. Sabe-se que o principal determinante na transmissão do HIV-1 entre parceiros sorodiscordantes é a adesão do parceiro portador do HIV-1 aos ARVs⁸.

A PrEP é usada para prevenir muitas doenças infecciosas. Vários esquemas de PrEP para impedir a aquisição do HIV-1 têm sido usados e muitas questões desafiadoras surgiram.

Cinco estudos de PrEP oral foram realizados⁷⁵⁻⁷⁷. O iPrEx é um estudo dedicado aos homens que fazem sexo com homens (HSH). Nesse estudo, 2.499 HSHs na América do Sul e nos EUA receberam uma pílula combinada de dose fixa diária de tenofovir com emtricitabina. Os pesquisadores relataram uma redução de 44% na aquisição do HIV em comparação com os controles que usaram placebo. A incidência foi reduzida em 73% se a adesão autorreferida fosse alta (>90% das doses tomadas), 50% se a adesão fosse intermediária (>50% das doses) e 32% se a adesão fosse baixa (<50% das doses). Entre aqueles que relataram boa adesão (tomando o medicamento do estudo 50% das vezes), 46% dos homens que permaneceram HIV negativos e 92% dos homens que soroconverteram não tinham nenhuma droga detectada em sangue selecionado e amostras de células. Com base nesse resultado, os autores argumentam que a PrEP resultou em uma redução do risco relativo de 92% (intervalo de confiança de 95% (IC) 40–99%) comparando pacientes com níveis detectáveis de drogas do estudo àqueles sem níveis de drogas detectáveis. Apesar desses resultados promissores, tanto o autorrelato quanto os marcadores farmacológicos levantam preocupações quanto à medida precisa e confiável da adesão aos medicamentos, uma questão que será discutida a seguir.

Três estudos de PrEP oral envolveram mulheres. O estudo TDF2⁷⁶ envolveu 540 mulheres e 660 homens randomizados para receber uma pílula combinada de dose fixa diária de tenofovir-emtricitabina ou placebo. Os participantes do estudo eram predominantemente adultos não casados, com idades entre 21 e 29 anos, residentes em Botsuana. Nesse estudo, o tenofovir-emtricitabina ofereceu 64% de proteção contra a infecção pelo HIV. No entanto, os números do estudo eram muito pequenos para tirar conclusões definitivas sobre a proteção em homens e mulheres separadamente, e 30% dos inscritos não concluíram o estudo. No estudo FEM-PrEP⁷⁷, 2.120 mulheres heterossexuais de 18 a 45 anos que vivem em áreas de alta prevalência no Quênia, África do Sul e Tanzânia foram randomizadas para receber ou tenofovir-emtricitabina diária (FTC/TDF) ou placebo. Esse estudo foi descontinuado por futilidades em abril de 2011.

Embora seja uma adição valiosa às tecnologias biomédicas disponíveis para a prevenção do HIV, a PrEP deu origem a várias preocupações. Primeiro, a resistência ao vírus HIV-1 é uma consideração importante ao usar agentes antivirais orais. Entre os 10 indivíduos inscritos no iPrEx com infecção pelo HIV-1 não reconhecida no início do estudo (e, portanto, exposição subsequente aos ARVs dirigida à PrEP em vez de tratamento), três desenvolveram mutações resistentes ao FTC; essa mutação resistente seria esperada devido ao uso de dupla terapia⁷⁷. No entanto, entre 36 homens infectados pelo HIV-1 durante o estudo no grupo FTC-TDF, não foi observada resistência à terapia ARV. Esses resultados foram por vezes interpretados para indicar que a PrEP não ameaça a utilidade dos agentes ARVs utilizados. No entanto, dadas as baixas taxas de adesão registradas no iPrEx, esses resultados também poderiam sugerir que os indivíduos do estudo não usaram nenhum ARV durante o tempo após o HIV-1 ter sido adquirido e diagnosticado. A detecção de marcadores de resistência aos ARVs representa um substituto para o uso fracassado da PrEP, e a resistência pode comprometer o gerenciamento futuro de pessoas que usam PrEP e que adquirem o HIV⁷⁷.

Em segundo lugar, os impactos biológicos de longo prazo do FTC/TDF para propósitos de PrEP (em comparação com propósitos de tratamento do HIV) exigirão estudos adicionais. Especificamente, o tenofovir tem sido associado à lesão renal e à perda da densidade mineral óssea (DMO) quando usado no tratamento do HIV-1⁷⁸⁻⁷⁹.

Uma preocupação adicional é que o uso de ART como PrEP poderia afetar o comportamento sexual. No estudo iPrEx, os pesquisadores não relataram aumento nos comportamentos sexuais de risco. No entanto, o comportamento de um indivíduo dentro de um ensaio clínico é diferente do comportamento de um indivíduo sob a crença de PrEP eficaz em um cenário do mundo real. A “compensação de risco”, em que os indivíduos alteram seus comportamentos em resposta às percepções de risco, foi documentada em relação à disponibilidade de drogas ARV e outras abordagens biomédicas de prevenção do HIV-1⁸⁰. Além disso, mesmo dentro de um ambiente de estudo controlado, como o estudo iPrEx, a adesão autorreferida aos ARVs foi menos que perfeita, e outras ISTs foram detectadas em ambos os grupos, desafiando a veracidade dos dados comportamentais coletados. Finalmente, a PrEP gerou discussões sobre a distribuição de recursos e como equilibrar a atual lacuna de cobertura do tratamento do HIV com a expansão das medidas de prevenção pré-exposição⁸¹.

Embora os pesquisadores estejam avaliando a potencial utilidade dos agentes antivirais para a prevenção, vários pesquisadores têm argumentado que os benefícios do uso de ARV para a prevenção da transmissão sexual do HIV-1 já são hoje inevitáveis e visíveis⁸².

Recentemente, uma pesquisa brasileira liderada pela Dra. Beatriz Grinsztejn, do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, do Rio de Janeiro, demonstrou que a profilaxia pré-exposição (PrEP) ao vírus HIV funciona no mundo real e, mais concretamente, no grupo-alvo prioritário para a estratégia preventiva: homens que fazem sexo com homens (HSHs) e mulheres transgênero atendidas no Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro⁸³.

2.6 Subtipos virais do HIV-1 e transmissão sexual

As análises filogenéticas de numerosas cepas de HIV, provenientes de diversas localidades geográficas, permitiram a classificação do HIV em tipos, grupos, subtipos e formas recombinantes circulantes (CRFs)⁸⁴⁻⁸⁵. Os dois tipos distintos do HIV, o HIV-1 e o HIV-2, são diferenciados com base na sua organização genômica e nas relações filogenéticas entre si e entre os outros retrovírus de primatas. Para o HIV-1, foram descritos quatro grupos distintos: M (major), N (new), O (outlier) e P. Desses, o mais prevalente é o grupo M, responsável pela atual pandemia, que está subdividido em nove subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J, K), que se acredita ter como origem a África Central⁸⁶.

As formas recombinantes circulantes (CRFs) são encontradas no mundo todo mas cada local apresenta sua prevalência, provavelmente relacionadas à sua origem, capacidade de disseminação e outras características epidemiológicas ainda não identificadas.

O conhecimento da diversidade genética do HIV-1 no Brasil como tipos, subtipos e formas recombinantes em circulação é essencial para uma melhor compreensão da epidemiologia, patogênese e resposta à terapia antirretroviral bem como para o futuro desenvolvimento de estudos para vacinas⁸⁶⁻⁸⁷.

No Brasil estudos indicam que o subtipo B é o mais prevalente na maioria das regiões geográficas seguidas pelos subtipos F e C⁸⁸. Na região Sul do Brasil, a maior prevalência é do subtipo C. Alguns estudos sugerem que o subtipo C tem vantagens replicativas em células do epitélio cervical, o que explicaria o aumento de infecções pelo subtipo C no mundo decorrentes da transmissão heterossexual, assim como uma maior tendência a transmissão intraútero⁸⁶. No RS uma forma recombinante específica (CRF31_BC) tem apresentado prevalência elevada e foi correlacionada com coinfeções crônicas como Hepatites B e C e HTLV1 e 2⁸⁹.

Todo esse conhecimento a respeito da diversidade genética do HIV-1 é muito importante para o conhecimento da biologia da sua transmissão sexual e para individualizar as recomendações de prevenção da transmissão de acordo com as características epidemiológicas, de patogênese e de respostas à terapia ARV de cada região.

3. MARCO CONCEITUAL

Casais sorodiscordantes para o HIV são alvos importantes para estudos de avaliação da transmissão sexual do HIV porque possibilitam a avaliação tanto do portador do vírus HIV quanto do seu parceiro susceptível.

Estudar os fatores envolvidos na transmissão sexual do HIV em casais sorodiscordantes cujo índice estava em uso de ARV e comparar com uma população de solteiros portadores de HIV foi o principal desafio deste projeto de pesquisa. A idéia de comparar casais com solteiros vem da premissa de que indivíduos portadores de HIV com parceiros soronegativos seriam mais propensos a aderir ao tratamento ARV com a intenção de prevenir a transmissão sexual do HIV ao seu parceiro o que se denominou de adesão altruísta.

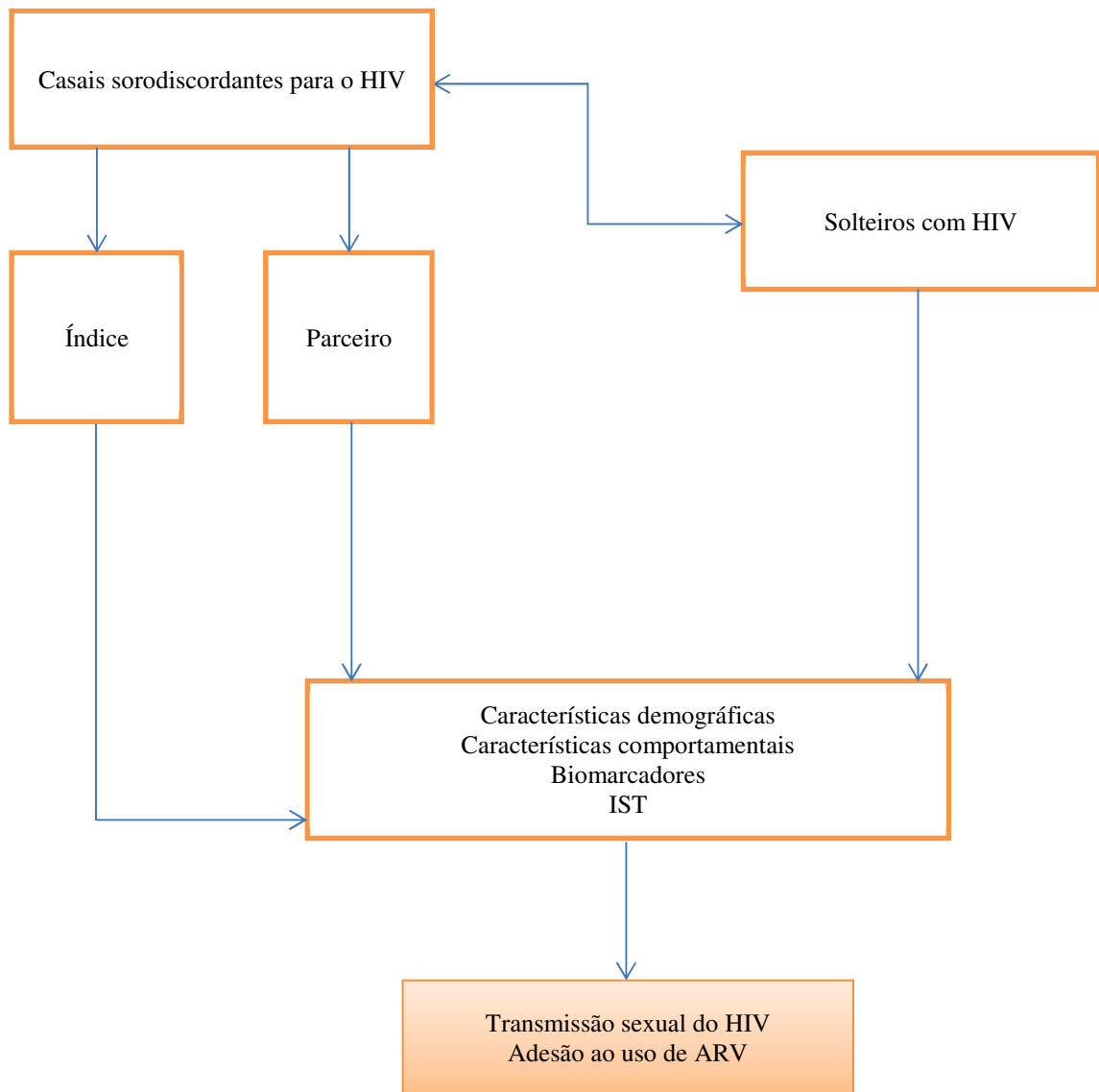


Figura 7 – Marco conceitual

4. JUSTIFICATIVA

Na terceira década da AIDS, fica claro que a epidemia avança devido à transmissão sexual do HIV, que se tornou a causa dominante de infecções incidentes em mulheres principalmente em idade reprodutiva aumentando o número de crianças expostas à infecção pelo HIV. Nesse cenário, todas as pessoas que adquirem o HIV já foram um dia um casal sorodiscordante. Vários estudos em diferentes populações já documentaram o papel da viremia na transmissão do HIV-1. Embora a maior parte dos estudos demonstre que o risco de transmissão pelo HIV-1 é ínfimo em pessoas com carga viral indetectável, a presença de IST pode afetar a carga viral da secreção genital aumentando o risco de transmissão do HIV-1 apesar do uso adequado de ARV com supressão virológica. Isso ocorre principalmente em mulheres com úlceras genitais que podem apresentar uma carga viral residual em secreções genitais apesar da carga viral indetectável no sangue. O aumento de células inflamatórias locais também podem favorecer o tropismo celular de HIV-1.

Sabe-se que o uso de ARV é eficaz para tornar a carga viral do sangue indetectável e que também reduz a carga viral do trato genital diminuindo assim o risco de transmissão sexual do HIV-1, porém pouco se sabe da eficácia para a diminuição da carga viral do trato genital de acordo com as diferenças por sexo ou subtipo de HIV-1. No subtipo C do HIV-1, a carga viral no sangue e secreção genital podem ser mais altas comparada com os outros subtipos, o que pode explicar em parte porque a epidemia se espalha tão rapidamente nas áreas do mundo em que predomina esse subtipo. O efeito da terapia ARV no trato genital de diferentes subtipos de HIV ainda é desconhecido.

Considerando o estado do RS e a cidade de Porto Alegre como o epicentro da epidemia HIV/AIDS no Brasil, um estudo com avaliação comportamental e correlação com dados biológicos para avaliar os fatores facilitadores e protetores da transmissão sexual do HIV-1, analisando o papel de outras ISTs em casais heterossexuais sorodiscordantes comparada com solteiros em uso de ARV poderá contribuir para um melhor conhecimento e entendimento da epidemia em nosso meio, ajudando no aconselhamento de PVHA quanto à melhor forma de prevenção da aquisição do HIV-1.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto da presença de outras ISTs e da adesão ao uso de ARV com supressão viral na transmissão sexual do HIV em casais heterossexuais sorodiscordantes cujo caso índice estava em uso de ARV.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Medir a incidência de infecção pelo HIV no parceiro soronegativo entre casais sorodiscordantes;

Identificar os fatores associados à soroconversão do HIV-1 entre casais sorodiscordantes cujo índice estava em uso de ARV;

Avaliar adesão aos ARV conforme os regimes de tratamento, fatores comportamentais obtidos de relatos do ACASI e marcadores biológicos: carga viral do HIV-1 no sangue e secreção genital;

Avaliar o efeito da presença e apoio do parceiro HIV negativo na supressão viral do parceiro HIV positivo;

Avaliar as respostas de sexo vaginal desprotegido por mulheres obtido por meio do ACASI com biomarcadores para sexo vaginal desprotegido (RSID);

Avaliar o efeito do uso de álcool nos comportamentos sexuais de risco e na adesão aos ARVs relatados no ACASI;

Descrever a genotipagem para HIV-1 inicial antes do início de ARV para avaliação de subtipo viral;

Correlacionar carga viral sérica com carga viral da secreção genital conforme presença ou não de IST;

Comparar a população de casais com a de solteiros em relação às práticas sexuais de risco e adesão aos ARV.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS). Global AIDS update. 2016. Recuperado de: <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/Global-AIDS-update-2016>
- ² Boletim Epidemiológico DST-AIDS 2016; 5(1).
- ³ Ending AIDS: progress towards the 90–90–90 targets. Geneva: UNAIDS; 2016.
- ⁴ Patterson S, Cescon A, Samji H et al. Life expectancy of HIV-positive individuals on combination antiretroviral therapy in Canada. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 274-82.
- ⁵ Cohen MS, Chen YC, Mccauley M, Gamble T, Hosseinipour M, Kumarasamy N et al. For the HPTN 052 Protocol Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *The New England J of Medic* 2011; 365(6):493-505.
- ⁶ World Health Organization (WHO). Guidance on couples HIV testing and counseling: including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples. Secondary Guidance on couples HIV testing and counseling: including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples. Geneva; 2012.
- ⁷ Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E et al. Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. *Bulletin des Médecins Suisses* 2008; 89:165-9.
- ⁸ Safren SA, Mayer KH, Ou SS, McCauley M, Grinsztejn B, Hosseinipour MC et al. Adherence to early antiretroviral therapy: results from HPTN 052, a phase III, multinational randomized trial of ART to prevent HIV-1 sexual transmission in serodiscordant couples. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 69(2):234-40. Recuperado de: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000593> PMID:261.
- ⁹ Attia S, Egger M, Muller M et al. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *J AIDS* 2009; 23:1397-1404.
- ¹⁰ Barreiro P, Del Romero J, Leal M et al. Natural pregnancies in HIVserodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy. *J AIDS* 2006; 43:324-6.
- ¹¹ Cohen MS et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *The New England J of Medicine* 2016; 375(9):830-9.
- ¹² 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.
- ¹³ Grulich AE, Bavinton BR, Jin F et al. HIV Transmission in male serodiscordant couples in Australia, Thailand and Brazil. Abstract number: 1019LB. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2015 Feb 23-26; Seattle: CROI; 2015.
- ¹⁴ Matthews LT, Smit JÁ, Cu-Uvin S et al. Antiretrovirals and safer conception for HIV-serodiscordant couples. *Curr Opin HIV AIDS* 2012; 7(6):569-78. PMID: 23032734.

- ¹⁵ Mujugira A, Celum C, Coombs RW et al. HIV transmission risk persists during the first 6 months of antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 72(5):579-84. PMID: 27070123. PMCID: 5106226.
- ¹⁶ Porco TC, Martin JN, Page-Shafer KA et al. Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2004; 18(1):81-8.
- ¹⁷ Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342(13):921-9.
- ¹⁸ 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):171-81.
- ¹⁹ Saleem HT et al. Achieving pregnancy safely for HIV-serodiscordant couples: a social ecological approach. *J of the Int AIDS Society* 2017; 20(Suppl. 1):21331.
- ²⁰ Tovnanabutra S, Robison V, Wongtrakul J et al. Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype e in northern Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29(3):275-83.
- ²¹ Melo MG, Santos BR, De Cassia Lira R et al. Sexual transmission of HIV-1 among serodiscordant couples in Porto Alegre, Southern Brazil. *Sexually Transmitted Diseases* 2008; 35(12):912-5.
- ²² Suzan-Monti M, Lorente N, Demoulin B, Marcellin A, Préau M, Dray-Spira R et al. The ANRS-VESPA2 Study Group. Sexual risk behaviour among people living with HIV according to the biomedical risk of transmission. Results from the ANRS-VESPA2. *J of the International AIDS Society* 2016; 19:1-9.
- ²³ Fiscus SA et al. Changes in HIV-1 subtypes B and C genital tract RNA in women and men after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2013; 57:290-7.
- ²⁴ Taylor S, Sadiq ST, Weller I, Kaye S, Workman J, Cane PA et al. Drug-resistant HIV-1 in the semen of men receiving antiretroviral therapy with acute sexually transmitted infections. *Antivir Ther* 2003; 8:479-483.
- ²⁵ Eric S. Daar KC. Condomless Sex with virologically suppressed HIV-infected individuals: how safe is it. *Jama* 2016; 316:171-81.
- ²⁶ Kouyos RD et al. Increases in condomless sex in the Swiss HIV cohort study. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2:ofv077.
- ²⁷ Remien RH, Carballo-Dieguez A, Wagner G. Intimacy and sexual risk behavior in serodiscordant male couples. *AIDS Care* 1995; 7:429-38.
- ²⁸ Dunkle KL, Stephenson R, Karita E, Chomba E, Kayitenkore K, Vwalika C et al. New heterosexually transmitted HIV infections in married or cohabiting couples in urban Zambia and Rwanda: an analysis of survey and clinical data. *Lancet* 2008; 371(9631):2183-91.

- ²⁹ Coates TJ, Richter L, Caceres C. Behavioural strategies to reduce HIV transmission: what will make them work better? *Lancet* in press 2008.
- ³⁰ Van Der Straten A, Gómez CA, Saul J, Quan J, Padian N. Sexual risk behaviors among heterosexual HIV serodiscordant couples in the era of post-exposure prevention and viral suppressive therapy. *J AIDS* 2000; 14(4): F47-54.
- ³¹ Hanif H, Bastos FI, Malta M, Bertoni N, Winch PJ, Kerrigan D. Where does treatment optimism fit in? Examining factors associated with consistent condom use among people receiving antiretroviral treatment in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Behav* 2014; 18(10): 1945-54.
- ³² Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *The Cochrane database of systematic reviews* 2002; (1):Cd003255. doi:10.1002/14651858.
- ³³ Cohen MS, Kaleebu P, Coates T. Prevention of the sexual transmission of HIV-1: preparing for success. *J of the International AIDS Society* 2008; 11:4. doi:10.1186/1758-2652-11-4.
- ³⁴ Melo M, Varella I, Castro A et al. HIV voluntary counseling and testing of couples during maternal labor and delivery: the TRIPAI Couple study. *Sexually Transmitted Diseases* 2013; 40(9):704-9.
- ³⁵ Hughes JP, Baeten JM, Lingappa JR, Magaret AS, Wald A, Bruyn G et al. Determinants of per-coital-act HIV-1 infectivity among African HIV-1-serodiscordant couples. *J Infect Dis* 2012; 205(3):358-65.
- ³⁶ Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, Thomas KK, Stevens W, Cohen CR et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375(9731): 2092-8.
- ³⁷ Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaud HJ, Swindells S, Eron J, Chen YQ et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14(4):281-90.
- ³⁸ Jia Z, Mao Y, Zhang F, Ruan Y, Ma Y, Li J et al. Antiretroviral therapy to prevent HIV transmission in serodiscordant couples in China (2003-11): a national observational cohort study. *Lancet* 2013; 382(9899): 1195-203.
- ³⁹ Loutfy MR, Wu W, Letchumanan M, Bondy L, Antoniou T, Margolese S et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PLoS One* 2013; 8(2):e55747.
- ⁴⁰ Cohen MS, Hellmann N, Levy JA, DeCock K, Lange J. The spread, treatment, and prevention of HIV-1: evolution of a global pandemic. *J Clin Invest* 2008, 118(4):1244-1254.
- ⁴¹ Galvin S, Cohen M: The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. *Nature Reviews Microbiology* 2004, 2:33-42.
- ⁴² Greene WC, Peterlin BM. Charting HIV's remarkable voyage through the cell: basic science as a passport to future therapy. *Nat Med* 2002; 8:673-680.

- ⁴³ Cavrois M, Neidleman JA, Callebaut C et al. Fusion differences between R5 and HIV-1 in dendritic cells: implications for selective transmission of R5 strains. Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2004 Feb 8-11, San Francisco: [s.n]; 2004. Abstract 316.
- ⁴⁴ Royce RA, Sena A, Cates Jr W, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med* 1997; 336:1072-78.
- ⁴⁵ Chakraborty H, Nelson PK, Helms RW, et al. Viral burden in genital secretions determines male to-female sexual transmission of HIV-1: a probabilistic empirical model. *J AIDS* 2001; 15:621-27.
- ⁴⁶ Robbins SL et al. Robbins & Cotran: patologia - bases patológicas das doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
- ⁴⁷ Dyer JR, Kazembe P, Vernazza PL et al. High levels of human immunodeficiency virus type 1 in blood and semen of seropositive men in sub-Saharan Africa. *J Infect Dis* 1998; 177:1742-6.
- ⁴⁸ Mummidi S, Bamshad M, Ahuja SS, Gonzalez E, Feuillet PM, Begum K et al. Evolution of human and non-human primate CC chemokine receptor 5 gene and mRNA. Potential roles for haplotype and mRNA diversity, differential haplotype-specific transcriptional activity, and altered transcription factor binding to polymorphic nucleotides in the pathogenesis of HIV-1 and simian immunodeficiency virus. *J Biol Chem* 2000; 275(25):18946-61.
- ⁴⁹ Gray RH, Kiwanuka N, Quinn TC et al. Male circumcision and HIV acquisition and transmission: cohort study in Rakai, Uganda. Rakai Project Team. *J AIDS* 2000; 14:2371-81.
- ⁵⁰ Grosskurth H, Mosha F, Todd J et al. Impact of improved treatment of sexually transmitted diseases on HIV infection in rural Tanzania: randomised controlled trial. *Lancet* 1995; 346: 530-6.
- ⁵¹ Wawer MJ, Sewankambo NK, Serwadda D et al. Control of sexually transmitted diseases for AIDS prevention in Uganda: a randomised community trial. Rakai Project Study Group. *Lancet* 1999; 353:525-35.
- ⁵² Kamali A, Kinsman J, Nalweyiso N et al. A community randomized controlled trial to investigate impact of improved STD management behavioural intervention on HIV incidence in rural Masaka, Uganda: trial design, methods and baseline findings. *Trop Med Int Health* 2002; 7:1053-63.
- ⁵³ Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1 discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* 2001; 357:1149-53.
- ⁵⁴ Wald A, Link K. Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a meta-analysis. *J Infect Dis* 2002; 185:45-52.
- ⁵⁵ Weiss H. Epidemiology of herpes simplex virus type 3 infection in the developing world. *Herpes* 2004; 11(suppl 1):24A-35A.

- ⁵⁶ Iversen AK, Fugger L, Eugen-Olsen J et al. Cervical human immunodeficiency virus type 1 shedding is associated with genital beta chemokine secretion. *J Infect Dis* 1998; 178:1334-42.
- ⁵⁷ Cohen MS, Hoffman IF, Royce RA et al. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. AIDSCAP Malawi Research Group. *Lancet* 1997; 349:1868-73.
- ⁵⁸ Rottingen JA, Cameron DW, Gamett GP. A systematic review of the epidemiologic interactions between classic sexually transmitted diseases and HIV: how much really is known? *Sex Transm Dis* 2001; 28:579-97.
- ⁵⁹ Sadiq ST, Taylor S, Kaye S et al. The effects of antiretroviral therapy on HIV-1 RNA loads in seminal plasma in HIV-positive patients with and without urethritis. *J AIDS* 2002; 16:219-25.
- ⁶⁰ McDelland RS, Wang CC, Mandaliya K et al. Treatment of cervicitis is associated with decreased cervical shedding of HIV-1. *J AIDS* 2001; 15:105-10.
- ⁶¹ Taha TE, Hoover DR, Dallabetta GA et al. Bacterial vaginosis and disturbances of vaginal flora: association with increased acquisition of HIV. *J AIDS* 1998; 12:1699-1706.
- ⁶² Warren D, Klein RS, Sobel J et al. A multicenter study of bacterial vaginosis in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9:133-41.
- ⁶³ Liu AY. CROI 2018: Epidemic trends and advances in HIV prevention. *Top Antivir Med* 2018; 26(1):1-16.
- ⁶⁴ Dumond JB, Yeh RF, Patterson KB, Corbett AH, Jung BH, Rezk NL et al. Antiretroviral drug exposure in the female genital tract: implications for oral pre and postexposure prophylaxis. *J AIDS* 2007; 21:1899-1907.
- ⁶⁵ Nicol MR, Kashuba AD. Pharmacologic opportunities for HIV prevention. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88:598-609.
- ⁶⁶ Pereira AS, Kashuba AD, Fiscus SA, Hall JE, Tidwell RR, Troiani L et al. Nucleoside analogues achieve high concentrations in seminal plasma: relationship between drug concentration and virus burden. *J Infect Dis* 1999; 180:2039-43.
- ⁶⁷ Kashuba AD, Dyer JR, Kramer LM, Raasch RH, Eron JJ, Cohen MS. Antiretroviral-drug concentrations in semen: implications for sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1817-26.
- ⁶⁸ Ghosn J, Chaix ML, Peytavin G, Rey E, Bresson JL, Goujard C et al. Penetration of enfuvirtide, tenofovir, efavirenz, and protease inhibitors in the genital tract of HIV-1-infected men. *J AIDS* 2004; 18:1958-1961.
- ⁶⁹ Cohen MS, Muessig KE, Smith MK et al. Antiviral agents and HIV prevention: controversies, conflicts, and consensus. *J AIDS* 2012; 26:1585-98.

- ⁷⁰ Marcelin AG, Tubiana R, Lambert-Niclot S, Lefebvre G, Dominguez S, Bonmarchand M et al. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma. *J AIDS* 2008; 22:1677-1679.
- ⁷¹ Ghosn J, Chaix ML, Peytavin G, Bresson JL, Galimand J, Girard PM et al. Absence of HIV-1 shedding in male genital tract after 1 year of first-line lopinavir/ritonavir alone in combination with zidovudine/lamivudine. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:1344-7.
- ⁷² Cohen J. HIV/AIDS research. Tissue says blood is misleading, confusing HIV cure efforts. *Science* 2011; 334:1614.
- ⁷³ Patterson KB, Prince HA, Kraft E, Jenkins AJ, Shaheen NJ, Rooney JF et al. Penetration of tenofovir and emtricitabine in mucosal tissues: implications for prevention of HIV-1 transmission. *Sci Transl Med* 2011; 3:112re4.
- ⁷⁴ Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010; 363:2587-99.
- ⁷⁵ Thigpen M, Kebaabetswe P, Smith D et al. Daily oral anti-retroviral use for the prevention of HIV infection in heterosexually active young adults in Botswana: results from the TDF study. Proceedings of the 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention; 2011 Jul 17-20; Rome:WELBC01 oral abstra76, 2011.
- ⁷⁶ Baeten J, Celum C. Antiretroviral preexposure prophylaxis for HIV-1 prevention among heterosexual African men and women: the Partners PrEP study. Proceedings of the 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention; 2011 Jul 17-20; Rome:WELBC01 oral abstra76, 2011.
- ⁷⁷ Hurt CB, Eron JJ, Cohen MS. Preexposure prophylaxis and antiretroviral resistance: HIV prevention at a cost? *Clin Infect Dis* 2011; 53:1265-70.
- ⁷⁸ Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and metaanalysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2010; 51:496-505.
- ⁷⁹ Jacobson DL, Spiegelman D, Knox TK, Wilson IB. Evolution and predictors of change in total bone mineral density over time in HIV-infected men and women in the nutrition for healthy living study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49:298-308.
- ⁸⁰ Eaton LA, Kalichman S. Risk compensation in HIV prevention: implications for vaccines, microbicides, and other biomedical HIV prevention technologies. *Curr HIV/AIDS Rep* 2007; 4:165-72.
- ⁸¹ Crepaz N, Hart TA, Marks G. Highly active antiretroviral therapy and sexual risk behavior: a meta-analytic review. *Jama* 2004; 292:224-36.
- ⁸² Celum CL. HIV preexposure prophylaxis: new data and potential use. *Top Antivir Med* 2011; 19:181-230.

- ⁸³ Grinsztejn B, Hoagland B, Moreira RI, Kallas EG, Madruga JV, Goulart S et al. PrEP Brasil Study Team. Retention, engagement, and adherence to pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men and transgender women in PrEP Brasil: 48 week results of a demonstration study. *Lancet HIV* 2018; 5(3):e136-e145.
- ⁸⁴ Robertson DL, Anderson JP, Bradac JA, Carr JK, Foley B, Funkhouser RK et al. HIV-1 nomenclature proposal. *Science* 2000; 288(5463):55-6.
- ⁸⁵ Leitner T, Korber B, Daniels M. HIV-1 subtype and Circulating Recombinant Form (CRF) Reference Sequences. *Los Alamos National Laboratory Reviews* 2005:41-7.
- ⁸⁶ Kandathil AJ, Ramalingam S, Kannangai R, David S, Sridharan G. Molecular epidemiology of HIV. *The Indian J of medical Research* 2005; 121(4):333-44.
- ⁸⁷ Bello G, Eyer-Silva WA, Couto-Fernandez JC, Guimaraes ML, Chequer-Fernandez SL, Teixeira SL et al. Demographic history of HIV-1 subtypes B and F in Brazil. *Infect Genet Evol* 2007; 7(2):263-7.
- ⁸⁸ Brindeiro RM, Diaz RS, Sabino EC, Morgado MC, Pires IL, Brigido L. Brazilian network for HIV drug resistance surveillance (HIVBResNet): a survey of chronically infected individuals. *J AIDS* 2003; 17(7):1063-9.
- ⁸⁹ Simon D, Béria JU, Tietzmann DC, Carli R, Stein AT, Lunge VR. Prevalence of HIV-1 subtypes in patients of an urban Center in Southern Brazil. *Revista Saúde Pública* 2010; 44(6):1094-1101.
- ⁹⁰ Rodger A et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in gay couples with suppressive ART: the PARTNER 2 study expanded results in gay men. 22nd International AIDS Conference; 2018; Amsterdam: [s.n.]; 2018. Abstract WEAX0104LB.

7. ARTIGO 1

Submetido para publicação na revista Sexually Transmitted Diseases (STD)

Title: HIV-1 heterosexual transmission and association with STIs in the era of treatment as prevention

Short Title: HIV transmission in serodiscordant couples

Authors: Marineide Gonçalves de Melo¹, Eduardo Sprinz², Pamina M. Gorbach³, Breno Santos¹, Tauí de Melo Rocha¹, Mariana Simon¹, Marcelo Almeida¹, Rita Lira¹, Maria Cristina Chaves¹, Zoe Baker³, Tara Kerin⁴, Ivana Varella¹, Karin Nielsen-Saines⁴

Affiliations:

1. Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, Brazil
2. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil
3. UCLA Fielding School of Public Health, Los Angeles, CA
4. David Geffen UCLA School of Medicine Department of Pediatrics, Los Angeles, CA

Abstract

Background: HIV-1 heterosexual transmission among individuals on antiretroviral treatment (ART) who have undetectable viremia is extremely rare. Following publication of HIV Prevention Trials Network (HPTN) 052 study results in 2011, the WHO recommended ART for all individuals infected with HIV regardless of CD4 cell count results for reduction of HIV-1 transmission. The main objective of the present study was to evaluate the risk of sexual HIV-1 transmission and other sexually transmitted infections (STIs) in HIV-1 serodiscordant couples where the index partner was on ART.

Methods: A cohort design was used to evaluate HIV transmission among 200 HIV-1 heterosexual serodiscordant couples who were in a stable relationship for at least 3 months. All HIV positive individuals were on ART for at least 3 months and in regular follow-up for a median preceding time of 4.5 years (range: 0.3 to 16 years) at our specialized HIV/AIDS couples clinic at the Hospital Nossa Senhora da Conceição in Porto Alegre, Brazil. Following written informed consent, all participants responded to detailed demographic and behavioral questionnaires via ACASI. Blood specimens were collected for quantitative HIV RNA PCR, T cell subsets, and specimens processed for STI testing (syphilis, herpes, HPV, gonorrhea, bacterial vaginosis). Self-collected vaginal swabs were obtained from HIV-positive women for quantitative HIV genital virus load; female participants had a Rapid Stain Identification of Human Semen (RSID) test performed on vaginal specimens.

Results: Among 200 couples, 70% of index partners were female. Five seroconversion events were observed; acute HIV infection incidence was 2.5% in 200 susceptible partners (95CI%: 0.8% to 5.7%). RSID results were positive in 22 women (12.1%). Mean plasma virus load results were higher overall among individuals who transmitted HIV as compared to those who did not ($p=0.02$). Presence of STIs was significantly greater in couples who seroconverted (60.0% vs. 13.3%; OR=9.75; 95% CI:1.55 – 61.2; $p=0.023$).

Conclusions: The greatest predictor of transmission in our study was duration of undetectable HIV viremia and the presence of concurrent STIs. Adherence to ART leading to an undetectable virus load was the main factor associated with non-transmissibility of HIV in our setting.

Introduction

In the current era, sexual transmission of HIV-1 among individuals who are on antiretroviral therapy (ART) and have an undetectable serum virus load is a remote possibility. The estimated risk of transmission under these circumstances is so low that it is considered negligible¹⁻¹³. Following the release of the HIV Prevention Trials Network (HPTN) 052 study results, the World Health Organization (WHO) recommended the use of ART for all HIV-infected individuals regardless of CD4 cell count in order to reduce the risk of HIV transmission¹⁴. Nevertheless approximately 1.7 million adults were recently infected with HIV according to the same organization¹⁵. In Brazil, the AIDS prevalence rate is 19.1 cases per 100,000 while in the city of Porto Alegre, the Brazilian epicenter of the AIDS epidemic where the present study was conducted, the number of AIDS cases is reported as 74 per 100,000 inhabitants¹⁶.

Although it is well known that HIV suppression through ART protects individual health and reduces transmission risk over time if sustained, the durability of viral suppression can often differ within populations^{3,10}. Although the use of condoms coupled with ART would seem to be a reasonable preventative option in this scenario, many studies have exhaustively demonstrated that consistent condom use in HIV serodiscordant couples is imperfect³; adherence to condoms is often low and its use tends to be irregular across different sexual practices¹⁷⁻¹⁹. The other challenge to prevention efforts is that the presence of coinfections with other Sexually Transmitted Infections (STIs) may increase genital HIV virus load and enhance transmission risk despite adequate ART use and serum virus load suppression. This phenomenon can be observed in women with genital ulcers who may harbor residual HIV virus load in genital secretions although serum HIV levels are undetectable²⁰. It is well known that an increase in inflammatory cells expressing R5 receptors on their surface favors HIV-1 tropism²¹⁻²².

The interaction between ART drug penetration in the genital tract, the suppression of viral replication with treatment and the relevance of HIV persistence in genital secretions is not fully understood^{19,21-22}. Viral HIV-1 subtypes may also play a role in transmission kinetics; in areas where subtype C virus predominate the epidemic tends to disseminate at a higher pace, with higher serum and genital virus loads noted overall²². Nevertheless, few studies have

evaluated whether genital HIV-1 concentration is correlated with transmission risk. More than 90% of all new HIV infections worldwide are sexually transmitted, hence a better understanding of biological mechanisms underlying transmission is needed²³. In this new era of antiretroviral treatment for prevention, the focus has shifted from condom use to ART adherence, which has redefined the sexual relationships of individuals living with HIV^{10,17}. Within this context, the main objective of the present study was to evaluate transmission risk of HIV and other STDs in serodiscordant couples where the index case was actively using ART, and investigate risk factors for seroconversion in this setting.

Materials and Methods

We included 200 HIV-1 heterosexual serodiscordant couples who were in a stable relationship for at least 3 months, and were followed in our HIV couples clinic. All HIV positive individuals were on ART for at least the last 3 months and in regular follow-up at our specialized HIV/AIDS couples clinic at the Hospital Nossa Senhora da Conceição in Porto Alegre, Brazil. The couples were all in follow-up at our clinic with partners previously tested for HIV every six months.

Following written informed consent, all subjects responded to a detailed demographic and behavioral questionnaire on ACASI (Audio computer-assisted self-interviews) which collected details about the couples' clinical and relationship history. Blood specimens were collected for HIV virus load, T cell subsets, and additional specimens were collected for STI testing (syphilis, herpes simplex, HPV, gonorrhea and bacterial vaginosis). Gonococcus was identified by culture as the Brazilian public health system did not provide PCR testing for Gonococcus or Chlamydia at the time of the study conduct. Syphilis was diagnosed by a positive VDRL of any titer in individuals with or without symptoms of disease, who had no prior history of syphilis treatment and who also had a positive confirmatory treponemal test result. HSV and HPV were diagnosed by the presence of genital lesions which were tested for these specific conditions. Self-collected vaginal swabs were obtained from HIV-positive women for HIV genital virus load. All HIV negative partners were counseled and tested for HIV-1. Enrollments for the demographic questionnaire and collection of multiple specimens for study purposes occurred from February 2, 2014 to December 9, 2016. The period of follow-up for the cohort began at the time couples first visited our clinic for care, when initial

HIV testing was performed and couples were found to be HIV serodiscordant, (mean of 4.5 preceding years: range: 3 months to 16 years), with HIV partner testing performed every six months thereafter. Demographic and biobehavioral factors were investigated to determine risk of transmission. Alcohol use was defined as sporadic if once to four times a month and frequent if greater than two times a week.

Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) (©Abott) was used for assessment of quantitative HIV serum viral load with a cut-off value of 40 copies/ml per manufacturer instructions. Genital secretion quantitative HIV RNA was determined by RT-PCR using the COBAS kit (©Roche) with an undetectable cut-off of 17 copies/ml according to manufacturer instructions. Vaginal swabs for Rapid Stain Identification of Human Semen (RSID) assays were used as biomarkers of unprotected vaginal sex. Statistical analysis included bivariate analysis for investigation of factors potentially associated with transmission risk. Yates chi-square was used to compare categorical variables. Fisher's exact test was also used. We evaluated patterns of virus load over time among the 5 couples who transmitted and those who did not. This difference in mean log virus load was calculated using the Student T test. A p value of 0.05 or less was considered significant. Data was processed and analyses by the Win PEPI program version 11.5 and the IBM *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) version 22.0. Transmission incidence rate was calculated in person-months with 95% confidence intervals generated for factors found to be associated with transmission risk in the bivariate analysis.

Results

Demographic and behavioral characteristics

The study population was comprised by 200 heterosexual HIV serodiscordant couples (400 individuals); the majority of index cases (i.e. HIV positive) were female (70.0%) (Figure 1). Among 400 individuals who responded to the ACASI questionnaire, the median age was 38.9 years, the majority was Caucasian; most individuals had completed elementary school (Table 1). Partnership duration ranged from 3 to 528 months with a median time of 72 months. At the time of the ACASI interview, partners were tested for HIV by standard HIV testing procedures using a point of care assay at our site following Brazilian guidelines: HIV Tri Line: Immunochromatographic method for rapid and qualitative determination (IgM, IgG, IgA and IgE) anti-HIV 1, including subtype O and anti-HIV 2 (®BioClin).

HIV-1 seroconversion was observed in 5 partners since the time of their last follow-up visit within the preceding six months; with an incidence of acute HIV infection of 2.5% in 200 serodiscordant couples. (95%CI: 0.8% to 5.7%); 4 partners who seroconverted were male and one was female. The seroconversion incidence was greater among 140 male previously seronegative partners as compared to 60 previously seronegative female partners, HIV incidence of 2.9% (95%CI: 0.8% – 7.2%) vs. 1.7% (95%CI of 0 to 8.9%), respectively, however this was not statistically significant ($p=1.0$).

Extramarital relationships were not reported by the 5 couples who had a transmission event, but were reported by 22 of 381 HIV serodiscordant individuals (5.8%) who answered the question; 5.2% were female (10/191) and 6.3% were male (12/190), as seen in Table 2. MSM encounters were not reported among men who seroconverted but were noted by 3 of 195 (1.5%) men who answered the question. Multiple outside partners (> 1) of the opposite sex were not reported by couples who seroconverted, but were reported by 2 of 192 men (1%) who did not seroconvert and answered the question and by 3 of 194 women (1.5%) who did not seroconvert and answered the question (data not shown). All five partners who seroconverted reported unprotected vaginal sex as opposed to 36% of partners who did not seroconvert ($p=0.007$) (Table 2). None of the partners who seroconverted had a high school education, as compared to 53% partners who did not seroconvert ($p=0.025$) (Table 1).

Biological markers

Most HIV index cases had CD4 cell counts above 350 cells/ul and had undetectable serum virus loads. The median time of undetectable serum virus load however, was greater in couples who did not seroconvert during the observation period (Table 3). We noted different patterns of viral load over time among the 5 couples who transmitted and those who did not as shown in Figure 2. Peaks of detectable viremia were noted up to 4 years before index patients performed the ACASI interview in individuals who transmitted HIV. This difference in mean log virus load was significant between both groups ($P=0.002$). Among couples who did not transmit HIV infection, the serum viral load curve showed a steady decline along the time of evaluation (Figure 2). Genital HIV viral load was performed in 140 vaginal specimens of index case women; 5% had detectable HIV in vaginal secretions; 4.4% of non-transmitters and 25% of transmitters had detectable vaginal HIV-1 ($P=0.187$); one of 4 women (25%) who transmitted infection to their partner had a positive HIV-1 vaginal virus load.

The RSID assay was the gold standard for evaluating unprotected vaginal intercourse, as it detected sperm in vaginal secretions. The test was performed by 199 women with a positive result in 22 (12.1%), reflecting unprotected sexual intercourse in the last 72 hours. Only one female partner did not have the test performed. A total of 182 women answered this question in ACASI and 68 (37.4%) reported unprotected sex; 114 reported protected sex (62.6%). Results were concordant between ACASI and RSID in 19.1% of cases of unprotected sex and in 92.1% of cases of protected sex ($R=2.8$; $IC95\%:1.1-6.9$; $P=0.034$). RSID testing results by transmission status between index women is detailed in Table 3. RSID was positive in 5 of 58 female partners (8.6%) who did not acquire HIV. There was no positive RSID result in women who seroconverted.

STIs were identified in 85 of 400 individuals (21.3%); 56 HIV-infected participants (28%) and 29 partners (14.5%), $p < 0.001$ (Table 3). Syphilis was the leading STI, occurring in 69 of 400 individuals (17.3%) over time, consistent with the very high rates of syphilis cases reported for the city of Porto Alegre in recent years¹⁶. HPV/ Condiloma was noted in 16 individuals (4%), GC in 3 (0.8%), HSV-2 in 2 (0.5%) and BV in one patient (0.3%). Three of 5 partners (60%) who contracted HIV had recent STIs (60%); conversely, STIs were present in 13% of partners who did not acquire HIV, $p=0.23$ (Table 3). Demographics and bio-behavioral characteristics of couples who transmitted HIV to each other are depicted in Table 4.

Discussion

Our study provides real life data regarding HIV transmission in serodiscordant couples in situations where the index case is actively using ART per current guidelines. Our data suggests that there are situations even in the presence of ART where additional precautions against HIV acquisition may be warranted, such as in the presence of concurrent STDs. In this new scenario of ART for prevention, it is important when counseling couples to remember that there might be extenuating circumstances where HIV risk is still present despite effective use of ART.

The main risk factors associated with HIV transmission included presence of STIs and peaks of detectable viremia up to 4 years before index patients performed the ACASI interview among those who transmitted infection. It is known from a number of studies, including HPTN 052, that the longer the time of ART use with complete viral suppression the less likelihood of an HIV transmission event¹⁻¹³. Durable viral suppression protects individual health and progressively reduces the risk of HIV transmission over time. One of the objectives of the present study was to evaluate the durability of viral suppression following ART initiation and its impact on transmission. It is difficult when evaluating couples in real life clinical situations to determine exactly when HIV transmission occurred. When index case serum virus loads were first evaluated in a cross-sectional analysis, at that point in time, 4 of 5 index cases who transmitted had undetectable plasma virus loads. Nevertheless, when we analyzed virus loads over time throughout the duration of ART up until that moment, we noted that the index cases who infected their partners had maintained detectable HIV viremia for a considerable period of time during follow-up. By the time their HIV RNA was measured for the cross-sectional study, their partners had already become infected. This finding corroborates data in the literature which highlights the need for complete ART adherence for at least 6 months or more with concurrent undetectable viremia and without the presence of STDs for someone to be considered a non-transmitter^{1,7-9}. In our study, the index partner had to be in use of ART for at least 3 months prior to enrollment.

Classic STIs enhance HIV transmission, as they increase the HIV virus load in the genital tract, thus increasing susceptibility to HIV. There is overwhelming epidemiologic evidence

linking classic STIs to HIV, particularly the most common ones such as HSV-2 and trichomonas, and also those which cause ulcerative disease (HSV-2 and syphilis)^{20,24} We noted a high HIV prevalence of STIs in our cohort with 28% of index cases and 14% of partners having STIs at some point during follow-up. As STIs play a very important role in HIV transmission, appropriate diagnosis and treatment is essential for HIV prevention efforts. In addition, the presence of STIs underscores behaviors which facilitate HIV acquisition thus highlighting the need for urgent prevention efforts²⁴ Despite the small number of couples that seroconverted in our study, the presence of STIs was clearly a risk factor for HIV acquisition. The high frequency of syphilis cases identified in our study population, particularly among HIV-infected participants underscores the phenomenon of one epidemic driving the other. Syphilis has long been implicated as an important factor in HIV transmission. The presence of one epidemic fueling the other highlights the pressing need to control one in order to control the other, as they function as overlapping epidemics or a Syndemic. Although we noted a trend towards statistical significance for transmission risk when couples reported outside partnerships, the fact that some STIs were not concurrent between couples suggests the presence of other partners outside of the main relationship, far beyond what was reported on ACASI

We found that a higher level of education, relationships of longer duration, and less frequent sexual encounters were protective risk factors against HIV transmission. An important finding was that unprotected vaginal/anal sex either reported by the index case or by the partner was associated with HIV transmission increasing transmission risk 7-fold. Although our results, as well as that of others^{4-5,10} cannot clearly pinpoint the exact transmission risk of condomless sex among HIV serodiscordant couples, our findings do suggest that the combined use of condoms and ART are likely an ideal prevention strategy for this specific population. Our data suggests that in the real world scenario the risk of HIV acquisition is not zero and that the exact risk estimate is not clearly known, but is dependent on the duration of undetectable viremia and the absence of other STIs. In this setting it is important for health authorities to disseminate this type of information to individuals living with HIV in clear and candid format, in order for couples to make informed decisions regarding their sexual practices

Our study has several limitations, the main one being that we did not sequence virus of both partners to demonstrate genetic relatedness. It is also important to have longer follow-up

periods in future studies, to further assess durability of virologic suppression over periods of time beyond four years. We were also unable to perform PCR testing for gonococcus and chlamydia because the assay is not available at our public health facility, which means that our STI frequencies are likely underestimates. The number of seroconversion events was also small, which reduced the power for assessing risk factors of potential lower magnitude

Conclusions

ART adherence leading to undetectable HIV plasma viremia was the main protective risk factor against HIV transmission among serodiscordant couples in our study. Risk factors predictive of transmission included prior duration of detectable viremia and presence of other STIs. Our data suggests that the regular use of ART leading to undetectable virus load in both serum and genital secretions, in association with condom use, results in an extraordinarily low risk of transmission of HIV and other STIs.

References

- ¹ Attia S, Egger M, Muller M et al Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis *J AIDS* 2009; 23:1397-1404
- ² Barreiro P, Del Romero J, Leal M et al Natural pregnancies in HIV serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy *J AIDS* 2006; 43:324-6
- ³ Cohen MS et al Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission *The New England J of Medicine* 2016; 375(9):830-9
- ⁴ 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
- ⁵ Grulich AE, Bavinton BR, Jin F et al HIV transmission in male serodiscordant couples in Australia, Thailand and Brazil Abstract number: 1019LB Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2015 Feb 23-26; Seattle: CROI, 2015
- ⁶ Matthews LT, Smit JA, Cu-Uvin S et al Antiretrovirals and safer conception for HIV-serodiscordant couples *Curr Opin HIV AIDS* 2012; 7(6):569-78 PMID: 23032734
- ⁷ Mujugira A, Celum C, Coombs RW et al HIV transmission risk persists during the first 6 months of antiretroviral therapy *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 72(5):579-84 PMID: 27070123 PMCID: 5106226
- ⁸ Porco TC, Martin JN, Page-Shafer KA et al Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy *J AIDS* 2004; 18(1): 81-88
- ⁹ Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N et al Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 Rakai Project Study Group *N Engl J Med* 2000; 342(13):921-9
- ¹⁰ 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):171-81
- ¹¹ Saleem HT et al Achieving pregnancy safely for HIV-serodiscordant couples: a social ecological approach *Journal of the International AIDS Society* 2017; 20(Suppl 1):21331
- ¹² Tovanabutra S, Robison V, Wongtrakul J et al Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype E in northern Thailand and *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29(3):275-83
- ¹³ Melo MG, Santos BR, De Cassia Lira R et al Sexual transmission of HIV-1 among serodiscordant couples in Porto Alegre, Southern Brazil *Sexually Transmitted Diseases* 2008; 35(12):912-5
- ¹⁴ World Health Organization (WHO) Policy brief: consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: what's new 2015 Recuperado de: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/198064/1/9789241509893_eng.pdf?ua=1

- ¹⁵ United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS) Global AIDS update 2016 Recuperado de: <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/Global-AIDS-update-2016>
- ¹⁶ Boletim Epidemiológico DST-AIDS 2016; 5(1)
- ¹⁷ Kouyos RD et al Increases in condomless sex in the swiss HIV cohort study *Open Forum Infect Dis* 2015; 2:ofv077
- ¹⁸ Hanif H et al Where does treatment optimism fit in? Examining factors associated with consistent condom use among people receiving antiretroviral treatment in Rio de Janeiro, Brazil *AIDS Behav* 2014; 18:1945-54
- ¹⁹ Suzan-Monti M, Lorente N, Demoulin B, Marcellin A, Préau M, Dray-Spira R et al The ANRS-VESPA2 study group Sexual risk behaviour among people living with HIV according to the biomedical risk of transmission Results from the ANRS-VESPA2 *J of the International AIDS Society* 2016; 19:1-9
- ²⁰ Ouedraogo A, Nagot N, Vergne L, Konate I, Weiss HA, Defer MC et al Impact of suppressive herpes therapy on genital HIV-1 RNA among women taking antiretroviral therapy: a randomized controlled trial *J AIDS* 2006; 20:2305-13 PubMed: 17117016
- ²¹ Taylor S, Sadiq ST, Weller I, Kaye S, Workman J, Cane PA et al Drug-resistant HIV-1 in the semen of men receiving antiretroviral therapy with acute sexually transmitted infections *Antivir Ther* 2003; 8:479-83 PubMed: 14640396
- ²² Fiscus SA et al Changes in HIV-1 subtypes B and C genital tract RNA in women and men after initiation of antiretroviral therapy *Clin Infect Dis* 2013; 57:290-7
- ²³ Eric S Daar KC Condomless Sex with virologically suppressed HIV-infected individuals: how safe is it *Jama* 2016; 316:171-81
- ²⁴ Cohen MS et al Prevention of the sexual transmission of HIV-1: preparing for success *JIAS* 2008; 11:4

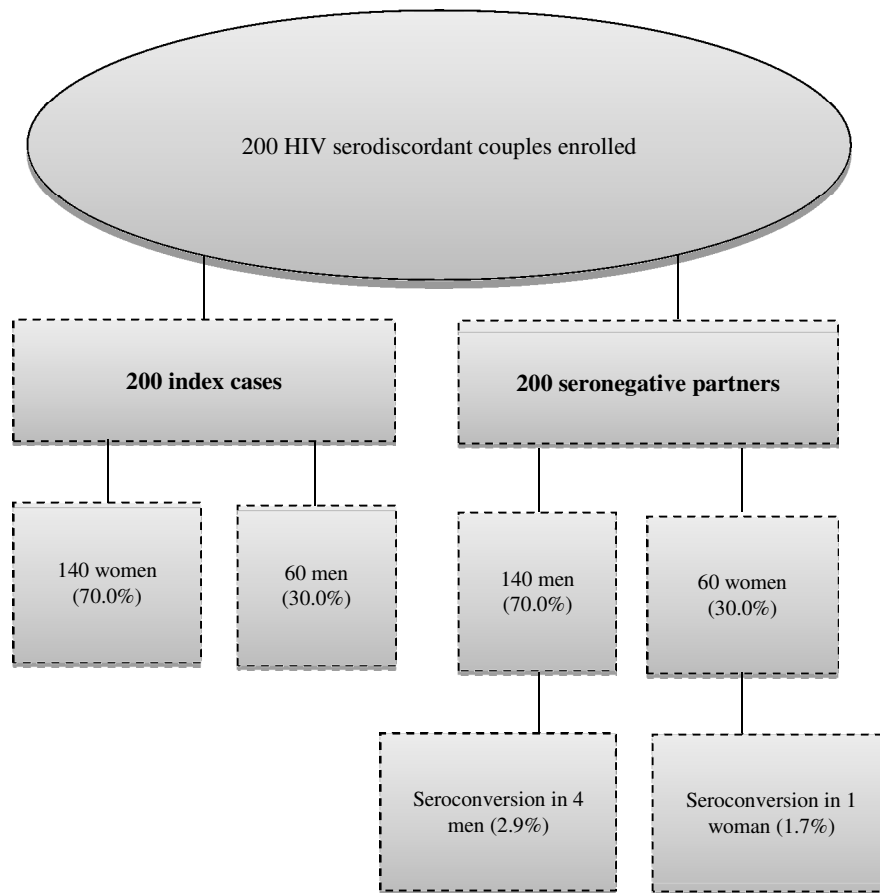
Figure 1 – Flow diagram of the study population

Figure 2 – Mean serum virus loads in Log 10 in couples with and without HIV transmission up to 4 years prior to the ACASI interview (n=200)

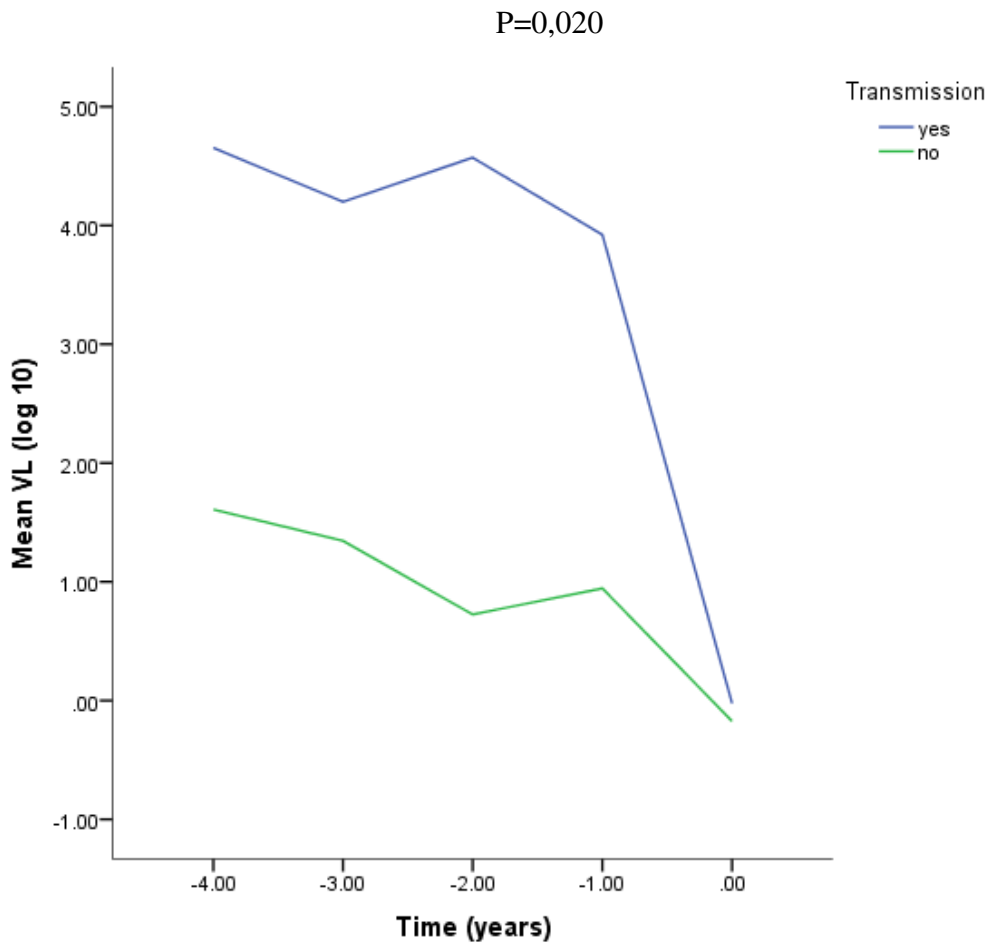


Table 1 – Comparison of demographic characteristics of index cases and their partners according to HIV transmission status (n=200)

Characteristic	Total	With transmission	Without transmission	OR (IC95%)	P
	N° (%)	N° (%)			
Age, years ⁽¹⁾	n=200	n=5	n=195		
Index cases	38.2 ± 9.8 (18 – 66)	36.4 ± 16.4	38.1 ± 9.6	1.02 (0.93 – 1.12)	0.707
Partners	39.9 ± 11.9 (18 – 73)	43.4 ± 12.5	39.8 ± 11.9	0.97 (0.91 – 1.05)	0.506
White Race					
Index cases	119/200 (59.5)	3/5 (60.0)	116/195 (59.5)	1.02 (0.17 – 6.25)	1.000
Partners	129/199 (64.8)	3/5 (60.0)	126/194 (64.9)	0.81 (0.13 – 4.96)	1.000
High School ⁽²⁾					
Index	89/199 (44.7)	1/5 (20.0)	88/194 (45.4)	0.30 (0.03 – 2.74)	0.383
Partner	103/199 (51.8)	0/5 (0.0)	103/194 (53.1)	0.08 (0.01 – 1.15)	0.025
Own income					
Index	142/200 (71.0)	4/5 (80.0)	138/195 (70.8)	1.65 (0.18 – 15.1)	1.000
Partner	156/200 (78.0)	5/5 (100.0)	151/195 (77.4)	3.23 (0.23 – 46.4)	0.588
Monthly family income, reais ⁽³⁾					
Index (n=145)	1700.00 (0 – 220.00)	2000.00 (77.00 – 3000.00)	1650.00 (0.0 – 220.00)	1.00 (1.00 – 1.00)	0.501
Partner (n=160)	1000.00; 3000.00 1600.00 (77.00 – 40000.00)	338.50; 2750.00 2000.00 (77.00 – 2500.00)	1.000.00; 3000.00 1.600.00 (500.00 – 40000.00)	1.00 (0.99 – 1.00)	0.368
Have Children					
Index	169/200 (84.5)	3/5 (60.0)	166/195 (85.1)	0.26 (0.04 – 1.63)	0.172
Partner	161/200 (80.5)	5/5 (100.0)	156/195 (80.0)	2.78 (0.19 – 39.92)	0.585

(1) Results expressed in mean and standard deviation (range);

(2) High School= complete or incomplete

(3) Results expressed as median values Q1, Q3 (interquartile range 25 and 75).

Table 2 – Comparison of behavioral characteristics during follow-up among index cases and their partners according to HIV transmission status (n=200)

Characteristic	Total	N° (%)		OR (IC95%)	P
		With transmission	Without transmission		
Frequent alcohol use ⁽¹⁾					
Index	12/200 (6.0)	0/5(0.0)	12/195 (6.2)	1.33 (0.08 – 22.94)	1.000
Partner	23/200 (11.5)	2/5 (40.0)	21/195 (10.8)	5.52 (0.87 – 34.97)	0.102
Use of illicit drugs					
Index	22/200 (11.0)	1/5 (20.0)	21/195 (10.8)	2.07 (0.22 – 19.41)	0.445
Partner	20/200 (10.0)	1/5 (20.0)	19/195 (9.7)	2.32 (0.25 – 21.8)	0.413
Years of follow-up of couples ⁽²⁾					
	4.5 (0.3 – 21.7) 1.7; 7.5	2.0 (0.3 – 16.1) 0.7; 10.2	4.5 (0.3 – 21.7) 1.7; 7.5	1.04 (0.85 – 1.27)	0.704
Duration of partnership, months ⁽²⁾ (amplitude) Q1;Q3					
	n=195	n=5	n=190		
Index	72 (3 – 528) 24;127	58 (8 – 72) 10;66	72 (3 – 528) 24;130.3	1.03 (0.99 – 1.05)	0.067
Partner	72 (3 – 528) 24;127	60 (47 – 84) 49.5;78	72 (3 – 528) 24;127.8	0,99 (0.97 – 1.00)	0.210
Spouse has another partner					
Index	3/196 (1.5)	1/5 (20.0)	2/191 (1.0)	23.6 (1.8 – 317.0)	0.075
Partner	1/198 (0.5)	0/5 (0.0)	1/193 (0.5)	11.67 (0.53 – 256.6)	1.000
Number of sexual encounters in the last month ⁽¹⁾ (amplitude) Q1;Q3					
Index (n=196)	5 (0 – 35) 2;15	10 (2 – 25) 5;22.5	5 (0 – 35) 2;15	0.92 (0.85 – 1.01)	0.079
Partner (n=198)	5 (0 – 30) 2;11.3	5 (2 – 15) 3;11.5	5 (0 – 30) 2;11.5	1.09 (0.95 – 1.24)	0.226
Report of unprotected vaginal sex					
Index	68/183 (37.2)	4/5 (80.0)	64/178(36.0)	7.1 (0.78 – 65.1)	0.064
Partner	67/177 (37.9)	5/5 (100.0)	62/172 (36.0)	19.5 (1.4 – 278.3)	0.007
Report of unprotected anal sex					
Index	12/200 (6.0)	1/5 (20.0)	11/195 (5.6)	4.18 (0.43 – 40.6)	0.268
Partner	5/49 (10.2)	2/5 (40.0)	18/195(9.2)	6.55 (1.03 – 41.8)	0.079

⁽¹⁾ Occasional alcohol use was considered ingestion 1 to 4 times a month, and frequent use ingestion 2 or more times a week.

⁽²⁾ Results are expressed as median (amplitude); Q1, Q3 (interquartile range 25 and 75).

Table 3 – Bivariate analysis of biological markers in index cases and their partners at the time of the ACASI interview

Biological markers	Index cases			OR	IC95%	P
	Total n=200	With transmission n° (%) n=5	Without transmission n=195			
Log serum virus load in index cases n° copies/mL (amplitude) Q1;Q3 ⁽¹⁾	0 (0 – 153.922) 0;0	0 (0 – 7.652) 0.0; 3.826	0 (0 – 153.922) 0;0	0.90	0.47 – 1.72	0.756
Genital virus load in index women	n=140	n=4	n=136			
Detectable	7 (5.0)	1 (25.0)	6 (4.4)	7.2	0.7 – 80.1	0.187
Undetectable	133 (95.0)	3 (75.0)	130 (95.6)	-	-	
Log genital virus load in index case women. n° copies/mL (amplitude) ⁽¹⁾ Q1;Q3	0 (0 – 11.200) 0;0	0 (0 – 533) 0;399.75	0 (0 – 11.200) 0;0	0.484	0.021 – 1.11	0.089
No of index cases with CD4 below cells/μl	350	2/5 (40.0)	37/195 (19.0)	2.85	0.23 – 25.61	0.251
Median CD4 of index cases cellss/μl (amplitude) ⁽¹⁾ Q1;Q3	602.5 (41.0 – 1.658) 389.5;807.5 n=200	399.0 (187.0 – 815.0) 234.0;798.5 n=5	606.0 (41.0 – 1.658) 394.0;808.0 n=195	1.00	0.99 – 1.00	0.337
Time of undetectable virus load in months in index cases) ⁽¹⁾	39.2 (0 – 162.6) 6.5;74.7	0 (0 – 148.7) 0;79.5	40.1 (0 – 162.6) 6.7;74.7	1.01	0.98 – 1.03	0.419
STIs ⁽²⁾						
Index	56/200 (28.0)	2/5 (40.0)	54/195(27.7)	1.74	(0.28 – 10.7)	0.621
Partner	29/200 (14.5)	3/5 (60.0)	26/195 (13.3)	9.75	(1.55 – 61.2)	0.023
Positive RSID in index women	19/140 (13.6)	2/4 (50.0)	17/136 (12.5)	7.00	0.92 – 53.02	0.089

⁽¹⁾ Results are expressed as median (range); Q1, Q3 (interquartile range 25 and 75).

⁽²⁾ STIs present in 400 subjects included in the bivariate analysis were: syphilis n=69 (17.3%); HPV/ Condiloma n=16 (4%); GC n=3 (0.8%); HSV n=2 (0.5%); BV n=1 (0.3%)

Table 4 – Demographic and biobehavioral characteristics of couples with a transmission event

Case Characteristics	A	B	C	D	E
Gender	Female	Female	Male	Female	Female
Age of index in years	32	45	60	27	18
Age of partner in years	40	59	54	33	31
Duration of relationship in months	84	72	60	58	52
Duration of ART use by the index in months	51.1	193.5	12.3	23.8	3.0
Index reported partner had other partners	No	No	No	No	Yes
Report of outside regular partnerships (index and partner)	No	No	No	No	No
Index response to number of vaginal sexual encounters	25	2	8	10	20
Partner response to number of vaginal sexual encounters	15	2	8	4	5
Report of unprotected sex, vaginal or anal (index and/or partner)	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Alcohol use by index case	Occasional	Eventual	Never	Never	Never
Alcohol use by partner	Never	Frequent	Never	Frequent	Eventual
Response to ART adherence	No	Yes	Yes	Yes	Yes
HIV-1 Subtype	C	C	-	B	B
ART regimen	MTR	STR	STR	STR	MTR
Time of ART use by index in months	51,1	193,5	12,3	23,8	3,0
Time of undetectable serum virus load in months	0	148,7	10,2	0	0
Serum virus load	7,652	0	0	0	0
Genital virus load	533	0	NA	0	0
CD4	281	782	187	399	815
RSID	Negative	Positive	NA	Negative	Positive
Index case with ulcerative IST	Yes	Yes	No	No	No
Partners with ulcerative IST	No	Yes	Yes	No	Yes

NA = not applied; STR= Single tablet regimen; Multiple tablet regimen=MTR

8. ARTIGO 2

Submetido para publicação na Revista Plos One.

Title: Antiretroviral adherence and virologic suppression in partnered and unpartnered HIV-positive individuals in Southern Brazil.

Short Title: Antiretroviral adherence in south Brazil

Authors: Marineide Gonçalves de Melo¹, Ivana Varella¹, Pamina M. Gorbach², Eduardo Sprinz³, Breno Santos¹, Tauí de Melo Rocha¹, Mariana Simon¹, Marcelo Almeida¹, Rita Lira¹, Maria Cristina Chaves¹, Zoe Baker², Tara Kerin², Karin Nielsen-Saines^{4*}

Affiliations:

1. Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, Brazil
2. UCLA Fielding School of Public Health, Los Angeles, CA
3. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil
4. David Geffen UCLA School of Medicine Department of Pediatrics, Los Angeles, CA

*Corresponding author

Email: KNiesen@mednet.ucla.edu

Abstract

Background: An undetectable serum HIV-1 load is key to effectiveness of antiretroviral (ARV) therapy, which depends on adherence to treatment. We evaluated factors possibly associated with ARV adherence and virologic response in HIV-infected heterosexual individuals.

Methods: A cross-sectional study was conducted in 200 HIV-1 serodiscordant couples and 100 unpartnered individuals receiving ARV treatment at a tertiary hospital in southern Brazil. All subjects provided written informed consent, answered demographic/behavioral questionnaires through audio computer-assisted self-interviews (ACASI), and collected blood and vaginal samples for biological markers and assessment of sexually transmitted infections (STIs). HIV-negative partners were counseled and tested for HIV-1.

Results: The study population mean age was 39.9 years, 53.6% were female, 62.5% were Caucasian, 52.6% had incomplete or complete elementary education, 63.1% resided in Porto Alegre. Demographic, behavioral and biological marker characteristics were similar between couples and single individuals. There was an association between adherence reported on ACASI and an undetectable serum viral load ($P < 0.0001$). Logistic regression analysis demonstrated that single-tablet ARV-regimens were independently associated with adherence (OR=2.3; 95CI%: 1.2-4.4; $P = 0.011$) after controlling for age, gender, education, marital status, personal income, ARV regimen, and median time of ARV use. A positive correlation between genital secretion PCR results and serum viral load was significant in the presence of STIs ($r = 0.359$; $P = 0.017$).

Conclusions: Providing ARV as a single tablet is crucial for improved adherence. Detectable HIV-1 may be present in the genital secretions of women with undetectable viremia which means there is potential for HIV transmission in adherent individuals with serologic suppression.

Keywords: Adherence, Antiretroviral therapy, ARV, Serodiscordant couples, Viral suppression, Single tablet regimen.

Introduction

According to the WHO¹, approximately 1.7 million adults have recently become infected with HIV-1 and more than 90 percent of these infections are sexually transmitted, occurring in individuals of reproductive age. The city of Porto Alegre is the epicenter of the Brazilian HIV epidemic, with 74.0 cases per 100 thousand inhabitants, corresponding to twice the rate of the Rio Grande do Sul state and four times the Brazilian prevalence rate². Antiretroviral (ARV) therapy has significantly improved the prognosis of patients infected with HIV-1 and has decreased the association with morbidity and mortality, besides reducing sexual transmission among serodiscordant couples⁴. Nevertheless, there are many challenges to the effective delivery of ARV, some of which are outlined in detail in the UNAIDS report of 2016³.

Individuals in HIV serodiscordant relationships are at higher risk of acquiring HIV, and therefore are excellent candidates for prevention efforts. Through the landmark study *HIV Prevention Trial Network 052* (HPTN 052), the benefit of using ARV to prevent HIV-1 sexual transmission among serodiscordant heterosexual couples was clearly demonstrated⁵. Since the publication of this study, the World Health Organization (WHO) recommended the utilization of ARV as a method for prevention of HIV-1 transmission in this population⁶. Given the benefits demonstrated by HPTN 052, current research efforts focus on the effectiveness of antiretroviral treatment as a real-world prevention tool outside of the safety of a well-designed controlled clinical trial in an eligible patient population⁷. This is a particularly important point, because despite the current advances in prevention strategies, the number of new cases of HIV-1 transmission continues to increase as demonstrated by country statistics¹. One of the main determinants of HIV-1 transmission in serodiscordant partners is adherence of the HIV-1 index partner to ARV⁸.

With the increased availability of effective ARV treatment regimens, people living with HIV/AIDS have longer and healthier lives and maintain active sexual lives. Condom use is the main option for safe sex among HIV-serodiscordant couples, reducing the risk of sexual transmission by 80%⁹. However, condom use does not meet the sexual needs of all People Living with HIV/AIDS (PLVHA) especially women who experience inequalities in negotiating its use, or couples who wish to conceive, or for those who wish to increase sexual

pleasure and intimacy. Another approach, which is the use of ARV to prevent sexual transmission has proven to be more successful. In fact, the success of ARV for prevention of sexual transmission of HIV-1 among heterosexual HIV serodiscordant couples was so great that, in 2008, the *Swiss Federal Commission* for HIV/AIDS established that HIV-positive heterosexual individuals in effective ARV use who had an undetectable plasma viral load for up to 6 months and had no STIs in this period could be considered non-infectious. This statement led to considerable debate on the possible risks of sexual disinhibition and risk compensation in this population which could counterbalance the benefits of ARV as a prevention strategy^{7-8,10-14}. However, with the release of data from the HPTN 052 study, the evidence in support of the Swiss Declaration is undeniable today and there is a global movement^{5,7,8} for treatment as prevention (TasP). In this setting, HIV-infected sexual partners with an undetectable viral load are considered to have zero risk of sexual transmission to their serodiscordant partners. TasP has fundamentally changed the focus on prevention of HIV sexual transmission from condom use to adherence to ARV use. Awareness that ARV prolongs life, improves life quality, and prevents HIV transmission encourages individuals to adhere to treatment promoting safer sexual practices¹⁵⁻²⁰.

Despite this newly acquired knowledge, it is clear that the biology of HIV-1 sexual transmission and the interaction with human sexual behavior are complex. Therefore it is necessary to evaluate these parameters in various regions of the world and within different contexts taking into account circulating viral subtypes, viral load of genital secretions, presence of STIs and behavioral characteristics. In addition, safe sex in HIV affected individuals today implies regular use of ARV in order to attain undetectable viral load and also condom use. Nevertheless, although serum viral load below detectable limits means suppression of HIV-1 and is the key to the efficacy of ARV use^{11,21}, not all patients adhere to treatment²²⁻²⁴.

In light of these findings, the main objective of the present study was to evaluate adherence to ARV among individuals in HIV serodiscordant relationships (who presumably would have more motivation and support to adhere to ARVs) and adherence among unpartnered individuals. We aimed to evaluate adherence across treatment regimens and also evaluate behavioral factors that may be associated with adherence and virologic suppression. Additionally, we evaluated the association between self-reports of adherence through audio computer-assisted self-interviews (ACASI) with biomarkers of adherence including plasma-free and vaginal secretion viral load. We also evaluated factors that may impact HIV-1

detection in genital secretions, such as concurrent STIs, a known biological factor associated with HIV transmission.

Material and methods

A cross-sectional evaluation was performed in 200 couples (400 individuals) who were in a stable relationship for more than three months, and were serodiscordant for HIV-1, and in 100 single HIV-1 seropositive individuals with no partners at the time of the study. All HIV seropositive subjects had ongoing medical care and were on ARVs for three months or more at a specialized HIV care service at Hospital Nossa Senhora da Conceição in Porto Alegre, Brazil. All study subjects provided written informed consent, answered a demographic and behavioral questionnaire via ACASI and provided blood samples for viral load, CD4, STI assessments and vaginal/ genital secretions for virus load if female. All HIV-negative partners were counseled and tested for HIV-1.

Occasional alcohol intake was defined as the use of alcohol 1 to 4 times a month; frequent use was classified as alcohol use greater or equal to 2 to 3 times a week. Other parameters evaluated were those related to demographic or behavioral factors in individuals who were partnered or unpartnered, and biological markers in HIV-seropositive patients. Adherence was measured as self-reported ARV use in the past month. Self-reports of good, very good and excellent adherence were classified as “high adherence”. Reports of very little, little and intermittent use of ARV medication in the last month were classified as “poor adherence”. An undetectable HIV-1 virus load was used as the main measure of good adherence and was quantified through the Real Time Polymerase Chain Reaction (PCR) method (©Abott). The reference value for non-detection was less than 40 copies/mL. The viral load of genital secretions was evaluated by Real Time PCR method using the COBAS kit (©Roche). The result was classified as undetectable when less than 17 copies/mL.

For statistical analysis, the Mann Withney U test was used to evaluate the differences between continuous variables with asymmetric distribution and Yates Chi-Square test was used for categorical variables. Fisher’s exact test was also used in the analysis. The Spearman correlation coefficient was used to evaluate the correlation between viral loads from different compartments with an asymmetric distribution. Variables tested in a bi-variate analysis with P value higher than 0.25 were not included in the multivariate model. A multivariable logistic regression analysis was used to verify possible independent associations between stable relationship and ARV adherence controlling for potentially confounding factors such as

demographic, behavioral characteristics and ARV regimens, whether simple or multiple with different factors tested for collinearity. Data was processed and analyzed by the programs Win PEPI version 11.5 and IBM *Statistical package of the social sciences* (SPSS) version 22.0.

Results

The majority of the population studied (68.5%) consisted of HIV seropositive women (Fig 1). The mean subject age was 40 years. Most study participants lived in Porto Alegre (63.1%), were white (62.5%), female (53,6%) and had completed elementary school only (52.6%). The proportion of females and the mean age of unpartnered participants was higher than that of individuals in HIV serodiscordant relationships. Unpartnered individuals more frequently responded positively to having their own source of income, however the median monthly income was higher for couples. Other demographic characteristics were similar (Table 1). Occasional alcohol intake was more frequently reported by couples. There were no reported differences between couples and unpartnered individuals regarding the use of illicit drugs, type of drugs or injectable use (Table 2).

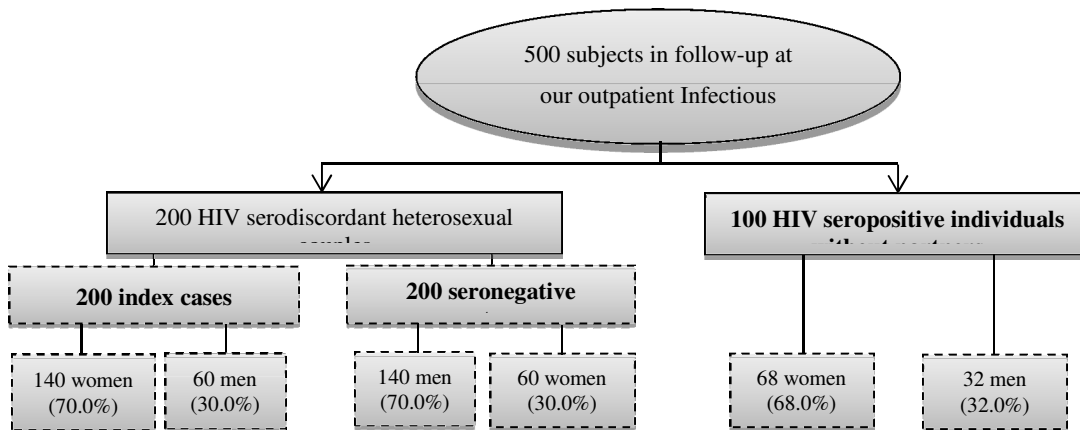


Figure 1 – Diagram of study population

Table 1 – Demographic Characteristics of the study population stratified by index cases, HIV uninfected partners and HIV infected unpartnered individuals (n=500)

Characteristic	Total	Couples	Unpartnered individuals	P
	N° (%)			
Age, years ⁽¹⁾	n=500 39.9 ± 11.2 (18 – 73)	n=400 38.9 ± 10.9 (18 – 73)	n=100 43.4 ± 11.5 (21 – 70)	0.001
Age over 30 years	413 (82.6)	324 (81.0)	89 (89.0)	0.06
Female	268 (53.6)	200 (50.0)	68 (68.0)	0.001
Race/ethnicity	n=499	n=399	n=100	
White	312 (62.5)	248 (62.2)	64 (64.0)	0.524
Mixed	76 (15.2)	59 (14.8)	17 (17.0)	
Black	111 (22.2)	92 (23.1)	19 (19.0)	
Education Primary ⁽²⁾	n=498	n=398	n=100	0.448
(2)	262(52.6)	206(51.8)	56(56.0)	
≥ Secondary ⁽³⁾	236 (47.4)	192 (48.2)	44 (44.0)	
Origin	n=426	n=346	n=80	
Porto Alegre	269 (63.1)	216 (62.4)	53 (66.3)	0.523
Othercities	157 (36.9)	130 (37.6)	27 (33.8)	
Personal Income (n=500)	382 (76.4)	298 (74.5)	84 (84.0)	0.046
Monthly Family income, in reais ⁽⁴⁾ (range)	n=389 1,500.00 (0 – 40,000.00)	n=305 1,600.00 (0 – 40,000.00)	n=84 1,000.00 (256.00 – 10,000.00)	<0.0001
Q1,Q3	1,000.00; 2,500.00	1,000.00; 3,000.00	788.00; 2,000.00	
Number of biological children	n=500	n=200	n=100	
No children	96 (19.2)	70 (17.5)	26 (26.0)	0.076
1 to 2	242 (48.4)	196 (49.0)	46 (46.0)	
3 or more	162 (32.4)	134 (33.5)	28 (28.0)	

⁽¹⁾ Results expressed in mean ± standard deviation (range); ⁽²⁾ Primary = incomplete or complete elementaryschool; ⁽³⁾ Secondary = incomplete or complete high school; ⁽⁴⁾ Results expressed in median (range); Q1, Q3 (interquartile 25 and 75).

Table 2 – Characteristics of the study population as to alcohol or drug consumption as reported in ACASI (n=500)

Characteristic	Total	Couples N° (%)	Unpartnered	P
	n=500	n=200	n=100	
Report of alcohol use	229 (45.8)	199 (49.8)	30 (30.0)	<0.0001
Frequency of alcohol use				
Never*	271 (54.2)	201 (50.2)	70 (70.0)	-
Occasionally	186 (37.2)	164 (41.0)	22 (22.0)	<0.0001
Frequently	43 (8.6)	35 (8.8)	8 (8.0)	0.348
Use of illicit drugs	57(11.4)	42 (10.5)	15 (15.0)	0.206
	n=57	n=42	n=15	
Use of more than one illicit drug	16 (28.1)	3 (31.0)	3 (20.0)	0.422
Types of illicit drugs				
Marijuana	25 (43.9)	18 (42.9)	7 (46.7)	0.800
Cocaine	19 (33.3)	12 (28.6)	7 (46.7)	0.206
Heroin	2 (3.5)	1 (2.4)	1 (6.7)	0.461
Amphetamine	2 (3.5)	1 (2.4)	1 (6.7)	0.461
IDU [#]	11 (19.3)	7 (16.7)	4 (26.7)	0.404

[#]IDU=injecting drug use; *Reference Category.

Among all 500 participants, 20% had been recently treated for STIs (100 cases). This finding was more frequently observed in unpartnered individuals than in individuals in relationships (32.0% vs. 17.0%; P=0.001). Unpartnered individuals more frequently had a diagnosis of hepatitis (22.0% vs. 6.5%; P<0.0001), while syphilis cases were more frequent among couples (17.3% vs. 7.0%; P=0.008). When only STIs likely to cause genital lesions were considered, we identified 69 cases (23%) in the 300 HIV seropositive individuals in the cohort; 44 STI cases occurred in HIV seropositive women (63.8%) and 25 in seropositive men (36.2%), P=0.254. Among uninfected partners the frequency of STIs was 14.5% (P=0.019).

Among 300 HIV-infected subjects 20.3% had CD4 levels below 350 cells/ μ l and 22.7% a detectable serum viral load, without significant differences between index cases in couples and unpartnered individuals as seen in Table 3. However, the proportion of women with a detectable viral load in genital secretions was higher in unpartnered women than in women in stable relationships (13.2% vs. 5.0%; P=0.037). The median viral load in genital secretions was also higher in unpartnered women as seen in Table 3. Among 208 HIV-positive women, detectable viremia was present in 51 subjects (24.5%) and genital viremia was observed in 16 (7.7%). There was a greater chance of PCR detection in genital secretions

of women who had detectable serum viremia when compared to women with an undetectable serum viral load (17.6% vs. 4.5%; RR=2.3; 95%CI: 1.5 – 4.3; P=0.002). Among 157 women with an undetectable serum viral load, 7 cases of PCR-detectable HIV in vaginal secretions (4.5%) were identified (Fig 2).

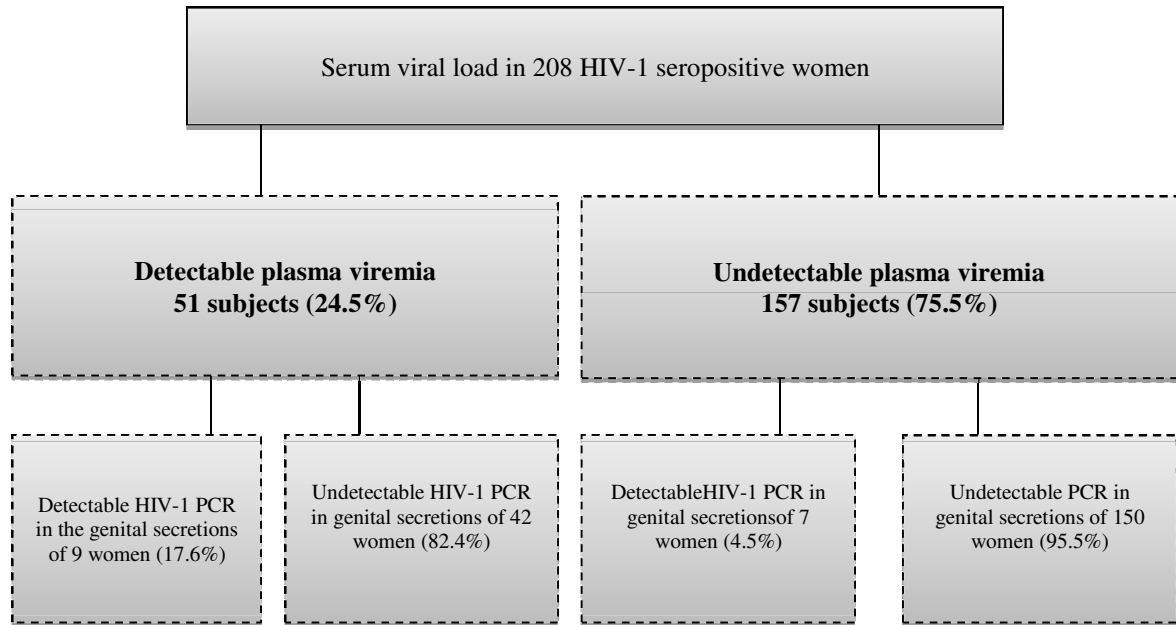


Figure 2 – Viral load in serum and genital secretions of HIV-infected women in the cohort

Greater chance of PCR detection in genital secretions of women with detectable serum viremia as compared to women with an undetectable serum viral load (17.6% vs. 4.5%; RR=2.3; 95%CI 1.5-4.3; P=0.002).

Table 3 – Results of biological markers, CD4 cell counts, serum virus load and virus load of vaginal secretions in HIV-seropositive individuals (index case in couple and unpartnered individuals) (n=300)

	Total	Index**	Unpartnered	P
Biological markers	n=300	n=200	n=100	
		N° (%)		
CD4, cells/ μ l				
Below 350	61 (20.3)	39 (19.5)	22 (22.0)	0.613
350 or more	239 (79.7)	161 (80.5)	78 (78.0)	-
Serum viral load				
Detectable	68 (22.7)	44 (22.0)	24 (24.0)	0.697
Undetectable	232 (77.3)	156 (78.0)	76 (76.0)	-
Serum viral load in women	n=208	n=140	n=68	
Detectable	51 (24.5)	35 (25.0)	16 (23.5)	0.818
Undetectable	157 (75.5)	105 (75.0)	52 (76.5)	
Viral load of genital secretions				
Detectable	16 (7.7)	7 (5.0)	9 (13.2)	0.037
Undetectable	192 (92.3)	133 (95.0)	59 (86.8)	-
Median values and interquartile ranges:	Total	Index	Unpartnered	
	n=300	n=200	n=100	
CD4, cells/ μ l (range)	581.5 (7 – 2,657)	602.5 (41 – 1,658)	553.0 (7 – 2,657)	0.385
Q1;Q3	376.5; 807.5	389.5; 807.5	370.5; 811.0	
Serum viral load, number of copies/mL (range)*	0 (0 – 3,116.98)	0 (0 – 1,539.22)	0 (0 – 3,116.98)	0.658
Q1;Q3	0;0	0;0	0;0	
Serum viral load in women, number copies/mL (range)*	0 (0 – 3,116.98)	0 (0 – 1,539.22)	0 (0 – 3,116.98)	0.725
Q1;Q3	0;0	0;0	0;0	
Viral load of genital secretions, number of copies/mL (range)*	0 (0 – 112,00)	0 (0 – 112,00)	0 (0 – 854,00)	0.043
Q1;Q3	0;0	0;0	0;0	

**HIV positive partner in a couple.

The correlation between serum and genital viral load was further explored taking into account the presence of STIs which can exacerbate HIV genital shedding. There was a significant but weak correlation between genital secretion PCR results and serum virus load ($r=0.252$; $P<0.0001$). Forty four of 208 HIV positive women (21.2%) had STIs that cause genital lesions. This included 26 cases of acquired syphilis (12.5%), 3 cases of herpes simples (1.4%), 17 cases of condyloma (8.2%), 2 cases of gonorrhoea (1.0%), and 2 cases of genital discharge (1.0%). Genital secretion HIV-1 virus load was detectable in 4 of 44 women with STIs (9.1%), and in 12 of 164 subjects without STIs (7.3%) ($P=0.696$). There was a significant correlation between PCR results of genital secretions and serum viral load in patients with STIs causing genital lesions ($r=0.359$; $P=0.017$). In the group without STIs,

there was a significant but weaker correlation between genital and serum virus load ($r=0.219$; $P=0.005$).

Antiretroviral regimens used by subjects included multiple tablet regimens (MTR) in 177 participants (59%), and single tablet regimens (STR) for the remaining 41%. Index cases in stable relationships used STR more frequently than single individuals (45% vs. 33%; $P=0.047$). Among 177 patients taking MTR, 146 were taking combination zidovudine/lamivudine plus a protease inhibitor (82.5%), 29 were on combination zidovudine/lamivudine, tenofovir disoproxil and a protease inhibitor (16.4%). Only 2 subjects (1.2%) were using more complex regimens which included an integrase inhibitor (raltegravir). The median time of ARV use was 4.2 years (range = 0.3 to 21.7 years), with no difference in median time of ARV use between index cases in partnerships and unpartnered individuals (4.5 years x 4.0 years; $P=0.307$).

Self-report of ARV adherence

We noted an association between self-reported adherence on ACASI in 265 of 296 respondents (89.5%) and adherence identified through a biological marker, i.e., an undetectable serum viral load in 230 participants (77.7%) ($P<0.0001$). However, 16 subjects classified as having low adherence per self-report still maintained an undetectable virus load at the time the questionnaire was answered (51.6% of low adherence responders). The proportion of women with undetectable viral load in vaginal secretions among those who reported good adherence was similar to those reporting low adherence (91.7% X 96.2%; $P=0.699$) (Table 4). There was no difference in self-reported adherence between index cases in partnerships and unpartnered individuals (88.4% vs. 91.8%; $P=0.328$).

Table 4 – ACASI adherence responses contrasted with viral load results in serum (n=296) and in genital secretions (n=207)

	Undetectable serum viral load	Detectable serum viral load	RR (95%CI)	P
	N° (%)			
Adherence reported by ACASI				
Good adherence (n=265)	214 (80.8)	51 (19.2)	1.6 (1.1 – 2.2)	<0.0001
Poor adherence (n=31)	16 (51.6)	15 (48.4)	-	
	Undetectable genital viral load	Detectable genital viral load	RR (95%CI)	P
	N° (%)			
Adherence report by ACASI				
Good adherence (n=181)	166 (91.7)	15 (8.3)	1.0 (0.9 – 1.0)	0.699
Poor adherence (n=26)	25 (96.2)	1 (3.8)	-	

We noted a higher median family income in subjects with ARV adherence in our bivariate analysis (R\$ 1,500 X R\$ 1,000; P=0.001) as well in subjects who had their own income (79.6% X 70.3%; P=0.095). Subjects who used STR were more adherent than those using MTR (86.2% X 71.2%; P=0.002). In subjects with adequate ARV adherence, the median time of ARV use was higher than in those with poor adherence (4.6 years X 3.8 years; P=0.08). We noted a trend towards higher adherence in subjects over 30 years of age (P=0.176), subjects who were male (P=0.250), and subjects with a high school education or higher (P=0.239). We did not observe an association between ARV adherence and drug use (78.4% x 77.2%; OR=1.1; 95%CI:0.5-2.5; P=0.871), occasional alcohol use (78.9% x 77.2%; OR=1.5; 95%CI:0.5-4.0; P=0.475) or frequent alcohol use (70.0% x 77.2%; OR=1.6; 95%CI:0.6-4.6; P=0.384). Having children or not also did not impact ARV adherence n (82.5% X 76.1%; OR=1.5; 95% CI:0.7-3.1; P=0.306). In the logistic regression analysis, STR ARV use was independently associated with adherence as defined by an undetectable serum viral load. The use of MTR doubled the chance of ARV adherence as compared to MTR (Table 5).

Table5 – Factors independently associated with ARV adherence by multivariable analysis (n=299)

	Adherence ARV (n=231)	Poor adherence TRV (n=68)	OR (IC 95%)	OR Adj	IC 95%	P
Age						
30 years or more (n=250)	197 (78.8)	53 (21.2)	1.6 (0.8- 3.1)	1.4	0.7 –	0.405
< 30 years* (n=50)	35/50 (70.0)	15 (30.0)				
Gender						
Male (n=92)	75 (81.5)	17 (18.5)	1.4 (0.8- 2.6)	1.1	0.6 –	0.744
Female* (n=208)	157 (75.5)	51 (24.5)	-			
Education						
Secondary or higher (n=133)	107 (80.5)	26 (19.5)	1.4 (0.8- 2.4)	1.4	0.8 –	0.284
Primary (n=166)	124 (74.7)	42 (25.3)	-			
Married or in stable union						
Yes (n=200)	156 (78.0)	44 (22.0)	1.1 (0.6- 1.9)	1.1	0.6 –	0.719
No* (n=100)	76 (76.0)	24 (24.0)	-			
Personal Income						
Yes (n=226)	180 (79.6)	46 (20.4)	1.7 (0.9 – 3.0)	1.3	0.7 –	0.359
No* (n=74)	52 (70.3)	22 (29.7)	-			
ARV regimen						
STR (n=123)	106 (86.2)	17 (13.8)	2.5 (1.4- 4.6)	2.3	1.2 –	0.011
MTR* (n=177)	126 (71.2)	51 (28.8)				
Median time of ARV use, years, (range), Q1;Q3 (n=300)	4.6 (0.3 – 21.7)	3.8 (0.3 – 19.2)	-	1.0	1.0 – 1.1	0.322

Discussion

We studied a population of serodiscordant couples and HIV unpartnered individuals at a period of time when there is universal recommendations for ARV use. Our main goal was to determine factors predictive of adherence and adequate virologic plasma and genital suppression, both key to avoidance of HIV sexual transmission. As genital virus load can be significantly influenced by concurrent STIs we also evaluated our population for co-infections. We noted the differences between infectious markers such as blood and genital secretion viral load and contrasted findings with self-reports of adherence obtained via ACASI, taking into consideration also the presence of concurrent STIs. Few studies have compared partnered and unpartnered HIV-positive individuals in terms of ARV adherence. In one specific study, the presence of a partner was a strong predictor of adherence²⁵. In our

cohort however, we did not identify significant differences regarding adherence when comparing index cases in serodiscordant couples and unpartnered individuals.

In our study, a fraction of subjects with undetectable serum viremia reported little adherence to ARV use on ACASI. Studies have demonstrated that this specific population is likely to subsequently experience treatment failure and should be targeted in efforts to improve adherence²⁶. It is also known that reducing virus load in genital secretions through the use of ARV reduces the risk of HIV-1 sexual transmission, however little is known on the efficacy of ARV use in decreasing genital tract virus load taking into account gender differences, presence of STIs and HIV-1 subtype²⁷. There is evidence that the genital tract of women infected with HIV-1 subtype C would function as a persistent reservoir of viral replication even during the use of ARV, positively affecting the sexual and perinatal transmission of HIV^{27,28}. We did not present genotypic results for our cohort because subtype analysis was only available for 25% of the infected subjects, however subtype C was the most prevalent virus clade identified (data not shown).

In our study we identified a significant correlation between detectable genital HIV-1 and serum viremia in the presence of an STI with genital lesions, which is in accordance with the medical literature²⁷⁻²⁹. It is known that the presence of concurrent STIs can increase HIV-1 in genital secretions and thus increase the risk of HIV-1 transmission. However, measuring HIV-1 in vaginal secretions by PCR in all female patients did not prove to be a good marker of adherence.

One important finding in our study was that individuals in stable partnerships used ARVs in the STR format more frequently than unpartnered subjects, which may mean better adherence to treatment without the need of a change to more complex regimens. This is in accordance with Brazilian guidelines, as at the time of data collection, the recommendation of the Ministry of Health for first line therapy was the use of a single tablet containing tenofovir, lamivudine and efavirenz³⁰. We noted a very favorable impact of STR in enhancing adherence in our study, regardless of demographic, behavioral and prior duration of ARV use. In fact, contrary to what we anticipated, none of the behavioral factors evaluated, including substance use, were associated with adherence either by self-report or biomarkers. Nevertheless, the cross-sectional nature of our study precludes us from inferring possible causality between specific parameters, and provides a one-time snapshot of adherence in individuals followed in our hospital based clinics. Our findings can be used to plan further longitudinal assessments.

In summary, our results highlight critical issues pertaining to ARV adherence and virologic suppression in HIV infected partnered and unpartnered individuals, with the takehome message that single tablet ARV regimens may be the most important tool in fostering adherence in our population, regardless of social, behavioral or demographic parameters. It is important to note that even though serum virus load is known to be highly predictive of HIV transmission in multiple studies, in our population we did find discrepant results between serum and genital secretions in a small proportion of women evaluated. In light of this finding, we cannot assume that there is zero risk of transmission in all HIV-infected individuals with serologic suppression.

Acknowledgements

We thank all the subjects for their participation in this study.

REFERENCES

- ¹ United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS). Global AIDS update. 2016. Recuperado de: <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/Global-AIDS-update-2016>
- ² Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico DST-AIDS 2016; 5(1).
- ³ United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS). Ending AIDS: progress towards the 90-90-90 targets. Geneva; 2016.
- ⁴ Patterson S, Cescon A, Samji H et al. Life expectancy of HIV-positive individuals on combination antiretroviral therapy in Canada. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 274-82.
- ⁵ Cohen MS, Chen YC, Mccauley M, Gamble T, Hosseinipour M, Kumarasamy N et al. For the HPTN 052 Protocol Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *The New England J of Medic* 2011; 365(6):493-505.
- ⁶ World Health Organization (WHO). Guidance on couples HIV testing and counseling: including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples. Secondary Guidance on couples HIV testing and counseling: including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples. Geneva; 2012.
- ⁷ Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E et al. Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. *Bulletin des Médecins Suisses* 2008; 89:165-9.
- ⁸ Safren SA, Mayer KH, Ou SS, McCauley M, Grinsztejn B, Hosseinipour MC et al. Adherence to early antiretroviral therapy: results from HPTN 052, a phase III, multinational randomized trial of ART to prevent HIV-1 sexual transmission in

- serodiscordant couples. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 69(2):234-40. Recuperado de: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000593> PMID:261.
- ⁹ Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *The Cochrane database of systematic reviews* 2002; (1):Cd003255.
 - ¹⁰ 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):171-81.
 - ¹¹ Suzan-Monti M, Lorente N, Demoulin B, Marcellin A, Préau M, Dray-Spira R et al. The ANRS-VESPA2 Study Group. Sexual risk behaviour among people living with HIV according to the biomedical risk of transmission. results from the ANRS-VESPA2. *J of the International AIDS Society* 2016; 19:1-9.
 - ¹² Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, Cvetkovich TA, Struble KA. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *J AIDS* 1999; 13:797-804.
 - ¹³ Marschner IC et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998; 177:40-7.
 - ¹⁴ Melo MG et al. Sexual transmission of HIV-1 among serodiscordant couples in Porto Alegre, southern Brazil. *Sex Transm Dis* 2008; 35:912-5.
 - ¹⁵ Hasse B et al. Frequency and determinants of unprotected sex among HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2010; 51:1314-22.
 - ¹⁶ Kouyos RD et al. Increases in condomless sex in the swiss HIV cohort study. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2:ofv077.
 - ¹⁷ Chen Y. Treatment-related optimistic beliefs and risk of HIV transmission: a review of recent findings (2009-2012) in an era of treatment as prevention. *Curr HIV/AIDS Rep* 2013; 10:79-88.
 - ¹⁸ Hanif H, Bastos FI, Malta M, Bertoni N, Winch PJ, Kerrigan D. Where does treatment optimism fit in? Examining factors associated with consistent condom use among people receiving antiretroviral treatment in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Behav* 2014; 18(10): 1945-54.
 - ¹⁹ Wilson TE, Minkoff H. Brief report: condom use consistency associated with beliefs regarding HIV disease transmission among women receiving HIV antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:289-91.
 - ²⁰ Wilson TE et al. Acquisition of new sexual partners among women with HIV infection: patterns of disclosure and sexual behavior within new partnerships. *AIDS Educ Prev* 2007; 19:151-9.
 - ²¹ Vernazza PL. The debate continues: does 'undetectable' mean 'uninfectious'? *HIV Ther* 2009; 3:113-6.

- ²² Behrens G et al. Rilpivirine versus efavirenz with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected patients with HIV-1 RNA \leq 100,000 copies/mL: week 96 pooled ECHO/THRIVE subanalysis. *AIDS Patient Care STDS* 2014; 28:168-75.
- ²³ Wilkins EL et al. Patient-reported outcomes in the single-tablet regimen (STaR) trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral treatment-naive adults infected with HIV-1 through. *AIDS Care* 2016; 28:401-8.
- ²⁴ De Jesus E et al. Elivitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF demonstrates comparable efficacy and favorable tolerability to efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in patients with adherence >95% and <90%. San Francisco: Infectious Diseases Society of America; 2012.
- ²⁵ Aye WL, Puckpinyo A, Peltzer K. Non-adherence to anti-retroviral therapy among HIV infected adults in Mon State of Myanmar. *BMC Public Health* 2017; 17:391.
- ²⁶ Hinkin CH et al. Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *J AIDS* 2004; 18(Suppl 1):S19-S25.
- ²⁷ Fiscus SA et al. Changes in HIV-1 subtypes B and C genital tract RNA in women and men after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2013; 57:290-7.
- ²⁸ Launay O et al. Residual HIV-1 RNA and HIV-1 DNA production in the genital tract reservoir of women treated with HAART: the prospective ANRS EP24 GYNODYN study. *Antivir Ther* 2011; 16:843-52.
- ²⁹ Venkatesh KK, Flanigan TP, Mayer KH. Is expanded HIV treatment preventing new infections? Impact of antiretroviral therapy on sexual risk behaviors in the developing world. *J AIDS* 2011; 25:1939-49.
- ³⁰ Brasil. Protocolo aclínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília: Ministério da Saúde & Departamento de DST, A. e H. V.; 2013.

9. ARTIGO 3

Deverá ser submetido à revista Aids and Behavior.

The effect of partnership presence and support on HIV viral suppression among heterosexual serodiscordant partners in Brazil

Abstract

HIV-negative individuals in serodiscordant partnerships face reduced risk for HIV acquisition when their partners adhere to ART and achieve undetectable viral loads. Partnership support may encourage ART adherence, leading to reduced HIV viral load and decreasing the risk for HIV transmission. This study aims to determine whether HIV viral suppression is associated with partnership status and partnership support among HIV-positive individuals in serodiscordant partnerships and HIV-positive unpartnered individuals receiving care at Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, Brazil. ACASI and clinical data were assessed, and propensity scores used to adjust for confounding variables in adjusted logistic regression models. Viral suppression did not significantly differ between HIV-positive partnered (79% virally suppressed) and unpartnered (76% virally suppressed) individuals. Among individuals in partnerships, viral suppression was significantly associated with having a partner who attended monthly visits (AOR=2.99; 95% CI: 1.00, 8.93); among women in partnerships, viral suppression was significantly associated with having a partner who actively reminded them to take ART (AOR=2.67; 95% CI: 1.04, 6.88). Practical measures of social support, including attending monthly visits and, for partners of women, reminding partners to take ART, may improve viral suppression among HIV-positive individuals in serodiscordant partnerships.

BACKGROUND

As sex is the primary route of transmission for HIV acquisition worldwide, HIV-negative individuals in sexual partnerships with HIV-positive individuals are particularly vulnerable to contracting the disease. The risk of HIV acquisition among HIV-negative individuals in serodiscordant partnerships is not uniform, however, and may be dependent on the presence of other sexually transmitted infections (STIs), condom use, sexual behaviors, male circumcision, and the HIV-positive partner's antiretroviral therapy (ART) adherence, viral load, and disease stage¹⁻⁶. ART adherence is considered one of the most important factors for reducing the risk of seroconversion for HIV-negative individuals in serodiscordant partnerships^{1,7-10}. Consistent ART use is linked to viral load suppression, decreased genital secretion of HIV, and significantly lower risk of HIV transmission during sex^{1,7-10}. Despite its

vast benefits, adherence to ART, as with medication adherence for many chronic conditions, remains a challenge¹¹.

A recent international clinical trial among serodiscordant partners — HIV Prevention Trials Network (HPTN) 052 — indicated that ART treatment of the HIV-positive partner could decrease seroconversion risk by 96%^{7,12}. Several prior studies have indicated that a large proportion of partners in HIV serodiscordant partnerships report engaging in unprotected sex, underscoring the importance of sufficient ART adherence in this population. In regions such as Brazil, where pre-exposure prophylaxis (PrEP) is not typically offered to HIV-negative individuals in serodiscordant partnerships, ART adherence is particularly crucial.

Social support — including emotional, instrumental, and/or informational support — has been found to be positively associated with medication adherence for individuals suffering from a variety of chronic conditions, including HIV/AIDS¹³⁻¹⁶. For those suffering with long-term illnesses, romantic partners may be the main source of social support¹⁷. HIV-positive individuals with HIV-negative partners may also be increasingly likely to adhere to ART in order to prevent HIV transmission to their partner; such “altruistic adherence” has been documented among serodiscordant partners in HPTN-052¹⁸. The effect of partnership on ART adherence, however, remains ambiguous¹⁹⁻²⁰. Some research has suggested that while partnership presence may improve ART adherence among men, it may decrease ART adherence among women^{17,21}. Gender differences may have implications for social support provision in serodiscordant heterosexual partnerships, and subsequently influence ART adherence.

The incidence of HIV in Brazil, an estimated 20 cases per 100,000 population per year, is the highest in Latin America and contributes to 40% of the region’s new HIV cases²². In 2015, 44,000 new HIV infections were reported in Brazil, indicating an increase in HIV incidence from recent years; from 2010 to 2015, HIV incidence in the country increased by 4%²². Of the approximately 830,000 people living with HIV in Brazil, it is estimated that only 55% receive ART, and only 40% become virally suppressed²²⁻²³. Although women in Brazil are routinely tested for HIV during pregnancy, partner testing is not typically offered. It is thus likely that serodiscordant partnerships remain unidentified, leading to new cases of HIV infection²⁴.

Rio Grande do Sul, Brazil's southernmost state, and its largest and capital city, Porto Alegre, present important areas for HIV prevention efforts in Brazil. Rio Grande do Sul faces an HIV incidence rate twice as high as the national average and also has the highest mortality rate from AIDS, as compared with any other Brazilian state^{23,25}. Rates of HIV and syphilis co-infection are also high in Rio Grande do Sul, at approximately 21%, increasing the risk of HIV transmission²⁶. Porto Alegre faces an even larger burden of HIV than the rest of the state, with an incidence rate over three times greater than the national average, and the highest rate of mother-to-child HIV transmission in the country²⁵. HIV prevention efforts, particularly among serodiscordant partners, are crucial to reducing the high burden of HIV in Porto Alegre. Hospital Nossa Senhora da Conceição, the largest public tertiary care institution in Rio Grande do Sul, provides HIV/AIDS care in Porto Alegre, and is a critical site for HIV prevention, treatment, and research.

METHODS

Four hundred and two heterosexual individuals in serodiscordant partnerships (201 HIV+; 201 HIV-) and 100 HIV-positive unpartnered individuals were recruited between 2014 and 2016 for inclusion. Participants were recruited from HPTN-052, a recent study conducted at Hospital Nossa Senhora da Conceição, and from an HIV outpatient clinic at Hospital Conceição. In order to be eligible for enrollment, HIV-serodiscordant partners had to be a member of a serodiscordant partnership for at least three months, have disclosed their HIV status to their partner, and have their partner also consent and be eligible to participate in the study. HIV-positive unpartnered individuals had to be unpartnered at baseline for inclusion in the study. All participants had to be at least 18 years old, and all HIV-positive individuals had to be on ART for at least three months for inclusion.

Audio Computer-Assisted Self-Interview (ACASI) questionnaires were completed by participants at the time of the study visit to collect data on demographics, sexual behaviors, substance use, partnership dynamics and support, and self-reported ART adherence. ACASI questions on alcohol and drug use included standardized questions for clinical screening (the World Health Organization's Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT); the Drug Abuse Screening Test (DAST)).

Participants also completed laboratory tests. For HIV-positive individuals, HIV viral load, CD4 cell count, complete blood count, and chemistries were measured, and screenings for STIs were performed. Individuals were considered virally suppressed if their plasma viral load was undetectable (<40 copies/ml) within three months of initiating ART. All HIV-negative subjects underwent rapid HIV tests. All women also underwent a vaginal swab to detect the presence of sperm, using the Rapid Stain Identification of Human Semen (RSID) test, a biomarker for recent unprotected vaginal sex.

Partnership variables of interest considered for analyses were self-reported in ACASI, and included:

1. Whether the individual was in a partnership — as assessed at baseline via eligibility screening;
2. Emotional support (“In the past year, my partner has offered emotional support in taking ARVs”);
3. Instrumental support (“Does your partner provide you with financial and/or material support?”; “In the past year, my partner has attended monthly visits with me.”);
4. Informational support (“In the past year, my partner has reminded me to take my ARVs”; “In the past year, how active was your partner in reminding you to take your ARVs?”);
5. Overall satisfaction with partner support (“In general, how satisfied are you with the overall support you get from your partner?”);
6. Partner’s substance use (HIV-negative partner’s self-reported AUDIT and DAST scores);
7. Intimate partner violence (“In the past year, has your spouse ever slapped you, hit you, kicked you, thrown things at you, or done anything else to physically harm you?”).

Logistic regression models were utilized to examine the association of exploratory variables with viral suppression. These analyses were first performed using all HIV-positive individuals (n=301), and then using only HIV-positive partnered individuals (n=201), to assess effect modification by partnership status. Analyses including partnership support were restricted to only individuals in partnerships. Effect-measure modification by gender was also assessed for analyses examining associations between partnership support, support satisfaction, and viral suppression. Confounding variables were identified using Directed Acyclic Graphs, and included in models based on the 10% change in effect estimate criterion. Propensity scores

were used as covariates in adjusted models to control for confounding variables when exposure variables were dichotomous. Using propensity scores as covariates in regression has been identified as a valid method for confounder control in analyses with small sample sizes²⁷. All analyses were completed using SAS v9.4.

The study protocol was reviewed and approved by the Institutional Review Boards (IRBs) in Brazil and at UCLA. All electronic data was password-protected, and data for each participant was only identifiable via unique ID number.

RESULTS

Included 201 HIV-positive partnered, 201 HIV-negative partnered, and 100 HIV-positive unpartnered participants, with a mean age of 39.8 years (standard deviation: 11.2 years; Table I). Approximately 70% of HIV-positive individuals were female; consequently, HIV-negative partners were more frequently male. There was no gender disparity between HIV-positive partnered and unpartnered individuals. Most participants (61%) identified as white, 24% as black, and 15% as mixed race. The majority (63%) resided in Porto Alegre, with the remainder living in surrounding cities in Rio Grande do Sul. Education levels of TRIPAI participants were generally low, with 53% completing elementary school or less, although 33% completed high school or higher education. Eighty percent of participants had children, and 18% of women were pregnant or had attempted to conceive in the past year. Self-reported alcohol and drug dependency were fairly low (10% and 11% respectively). Ninety six percent of individuals in partnerships were sexually active in the past month, compared to 60% of unpartnered individuals. Condom use in the past month appeared to be less common among partnered than unpartnered individuals; only 46% of partnered individuals reported always using condoms in the past month, compared to 82% of unpartnered individuals.

The majority of HIV-positive individuals (76% of unpartnered; 79% of partnered individuals) had undetectable viral loads at the time of the study. Being in a serodiscordant partnership (vs. being unpartnered) was not associated with viral suppression (adjusted odds ratio (AOR)=1.35; 95% CI: 0.75, 2.46; Table II; Figure I). Gender did not appear to modify the effect of partnership presence on viral suppression. Age was significantly associated with viral suppression for certain age groups. Those over 50 years of age had 3.06 times higher odds of viral suppression than those ages 18 to 29 (95% CI: 1.13, 8.29; Table II; Figure I).

Several measures of partnership support among HIV-positive partnered participants indicated disparities depending on gender. HIV-positive women were significantly more likely than HIV-positive men to receive financial/material support from their partners (OR: 3.71; 95% CI: 1.98, 6.96; Table III). Additionally, HIV-positive women were significantly more likely than HIV-positive men to have partners who reminded them to take ART in the past year (OR: 2.62; 95% CI: 1.19, 5.80; Table III). It appeared that HIV-positive men were more likely than women to have partners who were “very active” in reminding them to take ART (Table III), which indicates that HIV-negative female partners tended to actively remind their male partners, or not remind them at all. Only 36% of HIV-negative individuals attended monthly clinic visits with their HIV-positive partners, and less than half provided emotional support in taking ART (Table III). At least 80% of HIV-positive partners, however, stated that they were “very satisfied” with the support their partner provided (Table III).

Among the 201 HIV-positive partnered individuals, having a partner who attended monthly visits with the individual was significantly associated with viral suppression (Table IV; Figure II). Those with partners who attended monthly visits had 2.99 times greater odds of viral suppression, compared to those with partners who did not attend visits (95% CI: 1.00, 8.93; Table IV). Additionally, having a partner who was “active” or “very active” in reminding the individual to take ART was significantly associated with viral suppression among HIV-positive women. Among women with partners who actively reminded them to take ART, the odds of viral suppression were 2.67 times greater than the odds of viral suppression among women whose partners did not actively remind them (95% CI: 1.04, 6.88; Table IV). There was no significant association between having a partner who was an active reminder and viral suppression among HIV-positive men, however (AOR=0.51; 95% CI: 0.11, 2.45; Table IV). Other partnership support measures of interest, including provision of emotional support, provision of financial support, and level satisfaction of partner support, were not significantly associated with viral suppression.

Although having a partner who reminded the individual to take ART in the past year was not significantly associated with viral suppression, it was significantly associated with support satisfaction. Among HIV-positive individuals with partners who reminded them to take ART, the odds of being “very satisfied” with partnership support were 3.61 times greater than the odds of satisfaction among individuals whose partners did not remind them to take ART (95% CI: 1.28, 10.21; Table IV).

Although substance use was not associated with viral suppression, HIV-negative partners' alcohol use was significantly associated with their partners' level of satisfaction with partner support. HIV-positive individuals who had partners with alcohol dependency had almost 80% lower odds of being highly satisfied with their partner's provision of support (AOR=0.23; 95% CI: 0.08, 0.66; Table IV). Partner's drug dependency was not significantly associated with satisfaction with partnership support, however (Table IV). Additionally, among those in partnerships, individual and partner AUDIT scores were significantly correlated ($r = 0.44$; p -value <0.0001), as were individual and partner DAST scores ($r = 0.27$; p -value <0.0001).

DISCUSSION

Among HIV-positive participants, rates of viral suppression were higher than rates of viral suppression in Brazil overall, which are estimated at 40%²¹. Participants may be more likely to be virally suppressed than other HIV-positive individuals in Brazil because participants have thus far been retained in HIV/AIDS care at Hospital Nossa Senhora da Conceição. Research among HIV-infected individuals, including in Brazil, has indicated that retention in care is associated with improved ART adherence, viral suppression, and decreased risk of mortality²⁸⁻²⁹.

Overall, partnership status was not associated with viral suppression. It appears that there are barriers to viral suppression that affect both partnered and unpartnered individuals, and that partnership presence alone may be an insufficient measure of social support. Individuals who are unpartnered may compensate for their lack of a partner by securing support that can encourage ART adherence from other members of their social network, including family and friends. Previous research among HIV-positive individuals has found that the number of close friends and family members is significantly associated with higher social support³⁰⁻³¹. Additionally, partnership presence does not guarantee strong social support that improves ART-taking; partnerships in distress, and/or partners with their own health issues, may be detrimental to providing social support³². Even when an individual has strong social support, other factors, such as physical and mental health issues, competing priorities, personal beliefs, risk behaviors, and limited access to health services may prevent an individual from adhering to ART and achieving viral suppression^{30,33}.

Attending monthly visits was significantly associated with viral suppression among both men and women. This is consistent with prior research, which has indicated that practical support, such as accompanying a partner to the clinic, has a greater impact on medication adherence than emotional support³⁴⁻³⁵. Attending an HIV-positive partner's clinic visits has also been associated with other positive health outcomes; a study among HIV-infected pregnant women in Kenya found that the risk of vertical transmission was significantly lower among women whose partners attended clinic visits³⁵. Partner attendance in prenatal care visits is also associated with a higher level of satisfaction with partner by pregnant women and a higher rate of acceptance of HIV testing by men in Porto Alegre³⁶. Greater involvement of partners in HIV care may ultimately lead to viral suppression; research among HIV-serodiscordant partners in New York found that partner-focused interventions aiming to identify barriers to ART adherence and optimize partner communication resulted in significantly improved ART adherence and reduced viral load¹⁶.

Among HIV-positive women in partnerships, having a partner who "actively" reminded them to take ART was significantly associated with viral suppression; no association between active reminders and viral suppression was found among HIV-positive men, however. Among HIV-positive men who have sex with men (MSM) in a qualitative study in the United States, having a partner who actively reminded them to take ART was sometimes perceived as "nagging," which caused annoyance³⁷. When a partner's reminders feel burdensome or annoying, individuals may be less willing to change behaviors. It appears that women and men had different responses to being regularly reminded to take their medications, and actively reminding may be more helpful for HIV-positive women than for HIV-positive men. Partner-focused interventions should encourage HIV-positive partnered individuals to disclose how they prefer to receive support from their partners.

Overall satisfaction with partner support was not significantly associated with viral suppression, which is consistent with results found in HPTN-052¹⁸. Support satisfaction is a subjective measure, and may not indicate the specific support behaviors that are conducive to ART adherence. Among HIV-positive individuals in partnerships, having a partner who had reminded them to take ART in the past year was significantly associated with high levels of satisfaction with partnership support. Encouraging partners of HIV-positive individuals to provide medication reminders, if the partner approves, may improve partnership satisfaction; while satisfaction with partnership support is valuable, however, it may not guarantee viral suppression.

In analyses among all participants, individuals aged 18 to 29 had significantly lower odds of viral suppression than individuals aged 50 or older. Younger individuals may engage in greater risk-taking behavior and be more difficult to retain in HIV care, increasing their risk for ART non-adherence, and reducing the probability of viral suppression³⁸. This finding in TRIPAI adds to the evidence that younger individuals may face increased challenges adhering to ART, and that young adults should be a focus for interventions on improving ART adherence³⁸⁻³⁹.

Substance use was not associated with viral suppression in; these results mirror those found in HPTN-052¹⁸. HIV-negative partners' substance use impacted their partner's perceived receipt of social support from their partner, however. HIV-positive partners were less likely to be satisfied with the support provided by their partner if their partner suffered from alcohol dependency. When coping with their own health issues, partners may be less capable of providing support. Individuals' substance use was also highly correlated with their partners' substance use; comorbid substance use among romantic or sexual partners has been previously documented in the literature⁴⁰. Ceasing substance use may be more difficult for an individual when his or her partner is also dependent on alcohol or drugs, because substance use is often considered a shared recreational activity⁴¹. Partnerships in which both partners are substance-dependent also often report high levels of relationship discord⁴¹. HIV-positive individuals with substance-using partners are less likely to receive adequate partner support, more likely to use substances themselves, and may find it more difficult to stop current substance use.

LIMITATIONS

One limitation of this study is the cross-sectional, which prevents the assessment of changes in variables over time. Additionally, may be vulnerable to biases associated with observational data, such as selection bias due to subject self-selection. HIV-negative partners who enrolled were required to attend a clinic visit and complete a questionnaire asking about the support they provided to their partner; individuals who agreed to participate may be more supportive partners than HIV-negative individuals in serodiscordant partnerships who declined to participate. Additionally, since inclusion criteria included partner disclosure of HIV status, individuals who felt they could not disclose their HIV status to their partners were excluded. Prior research has indicated that among HIV-serodiscordant partners, HIV status disclosure was significantly associated with ART adherence³⁴. It is thus possible that the

participants enrolled in are not representative of all HIV-serodiscordant partners in Brazil, and that individuals who feel unable to disclose their HIV status to their partners may face reduced rates of ART adherence and viral suppression.

It is also possible that there are instances of unmeasured confounding in this study. For example, factors such as depression and stress likely influence level of partner support, ART adherence, and viral suppression, but were not measured in this study. In previous studies among serodiscordant partners, mental health, and specifically depression, was associated with ART non-adherence¹⁸. Additionally, some of the data collected are sensitive, such as questions on alcohol and drug use, intimate partner violence, and sexual behaviors, and may thus be prone to misclassification. While sensitive information collected via ACASI tends to produce less social desirability bias than face-to-face interviews, it is possible that individuals still underreport socially undesirable behaviors (e.g. substance use) and overreport socially desirable behaviors (e.g. condom use) in ACASI.

CONCLUSION

Overall, having an HIV-negative partner, vs. being unpartnered, did not appear to be associated with improved odds of viral suppression in this population. The presence of certain partnership support factors, however, may facilitate ART adherence and viral suppression among serodiscordant partnered individuals. Attending clinic visits and (among partnerships where the HIV-positive partner is female) actively reminding a partner to take ART may promote viral suppression among HIV-positive individuals in serodiscordant partnerships. Practical, objective measures of partnership support appeared to be more strongly linked to viral suppression than subjective measures of support. Partner-focused interventions, including interventions on support provision and the importance of ART, may enhance HIV-positive individuals' satisfaction with support and facilitate improved ART adherence and successful viral suppression.

REFERENCES

- ¹ Melo MG, Santos BR, De Cassia Lira R et al. Sexual transmission of HIV-1 among serodiscordant couples in Porto Alegre, Southern Brazil. *Sexually Transmitted Diseases* 2008; 35(12):912-5.
- ² Shuper PA, Neuman M, Kanteres F, Baliunas D, Joharchi N, Rehm J. Causal considerations on alcohol and HIV/AIDS: a systematic review. *Alcohol and Alcoholism* 2010; 45(2):159-66.
- ³ Fritz K, Morojele N, Kalichman S. Alcohol: the forgotten drug in HIV/AIDS. *Lancet* 2010; 376(9739):398-400.
- ⁴ Kalichman SC, Pellowski J, Turner C. Prevalence of sexually transmitted co-infections in people living with HIV/AIDS: systematic review with implications for using HIV treatments for prevention. *Sex Transm Infect* 2011; 87(3):183-90.
- ⁵ Tobian AAR, Gray RH, Quinn TC. Male circumcision for the prevention of acquisition and transmission of sexually transmitted infections: the case for neonatal circumcision. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164(1):78-84.
- ⁶ Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2005; 191(9):1403-403n.
- ⁷ Cohen MS, Chen YC, Mccauley M, Gamble T, Hosseinipour M, Kumarasamy N et al. For the HPTN 052 Protocol Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *The New England J of Medic* 2011; 365(6):493-505.
- ⁸ Del Romero J, Castilla J, Hernando V, Rodrodrnipour M, Kumarasamy N et al. Prevention of HIV-1 infeeterosexual transmission of HIV-1: cross sectional and prospective cohort study. *BMJ* 2010; 340:c2205.
- ⁹ Reynolds SJ, Makumbi F, Nakigozi G, Kagaayi J, Gray RH, Wawer M et al. HIV-1 transmission among HIV-1 discordant couples before and after the introduction of antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl* 2011; 25(4):473-7.
- ¹⁰ Loutfy MR, Wu W, Letchumanan M, Bondy L, Antoniou T, Margolese S et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PLoS One* 2013; 8(2):e55747.
- ¹¹ Ortego C, Huedo-Medina T, Llorca J, Sevilla L, Santos P et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant cous. *AIDS Behav* 2011; 15:1381-96.
- ¹² Hammer SM. Antiretroviral treatment as prevention. *N Engl J Med* 2011; 365(6):561.
- ¹³ DiMatteo MR. Social support and patient adherence to medical treatment: a meta-analysis. *Health Psychol* 2004; 23:207.
- ¹⁴ Power R, Koopman C, Volk J, Israelski D, Stone L, Chesney M et al. Social support, substance use, and denial in relationship to antiretroviral treatment adherence among HIV-

- infected persons. *AIDS Patient Care STDs* [Internet] 2003;17. Recuperado de: <http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/108729103321655890>
- ¹⁵ Spire B, Duran S, Souville M, Leport C, Raffi F, Moatti J-P. Adherence to highly active antiretroviral therapies (HAART) in HIV-infected patients: from a predictive to a dynamic approach. *Soc Sci Med* 2002; 54(10):1481-96.
 - ¹⁶ Remien R, Stirratt M, Dolezal C, Dognin J, Wagner G, Carballo-Dieguez A et al. Couple-focused support to improve HIV medication adherence: a randomized controlled trial. *J AIDS* 2005; 19(8):807-14.
 - ¹⁷ Knowlton A, Yang C, Bohnert A, Wissow L, Chander G, Arnsten J. Main partner factors associated with worse adherence to HAART among women in Baltimore, Maryland: a preliminary study. *AIDS Care* 2011; 23(9):1102.
 - ¹⁸ Safren SA, Mayer KH, Ou SS, McCauley M, Grinsztejn B, Hosseinipour MC et al. Adherence to early antiretroviral therapy: results from HPTN 052, a phase III, multinational randomized trial of ART to prevent HIV-1 sexual transmission in serodiscordant couples. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 69(2):234-40. Recuperado de: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000593> PMID:261.
 - ¹⁹ Protopopescu C, Raffi F, Roux P, Reynes J, Dellamonica P, Spire B et al. Factors associated with non-adherence to long-term highly active antiretroviral therapy: a 10 year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64(3):599-606.
 - ²⁰ Johnson MO, Catz SL, Remien RH, Rotheram-Borus MJ, Morin SF, Charlebois E et al. Theory-Guided, empirically supported avenues for intervention on HIV medication nonadherence: findings from the healthy living project. *AIDS Patient Care STDs* 2003; 17(12):645-56.
 - ²¹ Knowlton AR, Yang C, Bohnert A, Wissow L, Chander G, Arnsten JA. Informal care and reciprocity of support are associated with HAART Adherence Among Men in Baltimore, MD, USA. *AIDS Behav* 2011; 15(7):1429-36.
 - ²² United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS). Prevention gap report. 2016. Recuperado de: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2016-prevention-gap-report_en.pdf
 - ²³ United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS). Global AIDS response progress reporting (GARPR): narrative report. 2015. Recuperado de: http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/BRA_narrative_report_2015.pdf
 - ²⁴ Melo M, Varella I, Castro A et al. HIV voluntary counseling and testing of couples during maternal labor and delivery: the TRIPAI Couple study. *Sexually Transmitted Diseases* 2013; 40(9):704-9.
 - ²⁵ Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. 2016; 1. Recuperado de: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59291/boletim_2016_1_pdf_16375.pdf

- ²⁶ Adolf R, Bercht F, Aronis ML, Lunardi LW, Schechter M, Sprinz E. Prevalence and risk factors associated with syphilis in a cohort of HIV positive individuals in Brazil. *AIDS Care*. 2012; 24(2):252-8.
- ²⁷ Holmes W. Using propensity scores with small samples. Boston: University of Massachusetts; 2010.
- ²⁸ Silva DST da, Luz PM, Lake JE, Cardoso SW, Ribeiro S, Moreira RI et al. Poor retention in early care increases risk of mortality in a Brazilian HIV-infected clinical cohort. *AIDS Care* 2017; 29(2):263-7.
- ²⁹ Mugavero MJ, Amico KR, Westfall AO, Crane HM, Zinski A, Willig JH et al. Early retention in HIV care and viral load suppression: implications for a test and treat approach to HIV prevention. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 59(1):86-93.
- ³⁰ Ncama BP, McInerney PA, Bhengu BR, Corless IB, Wantland DJ, Nicholas PK et al. Social support and medication adherence in HIV disease in KwaZulu-Natal, South Africa. *Int J Nurs Stud* 2008; 45(12):1757-63.
- ³¹ Mancinelli S, Nielsen-Saines K, Germano P, Guidotti G, Buonomo E, Scarcella P et al. Who will be lost? Identifying patients at risk of loss to follow up in Malawi: the DREAM program experience. *HIV Med* 2017; 18(8):573-9.
- ³² Julien D, Markman HJ. Social support and social networks as determinants of individual and marital outcomes. *J Soc Pers Relatsh* 1991; 8(4):549-68.
- ³³ Malta M, Petersen ML, Clair S, Freitas F, Bastos FI. Adherence to antiretroviral therapy: a qualitative study with physicians from Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Sad The DREAM Program Experience*. HIV.
- ³⁴ Stirratt MJ, Remien RH, Smith A, Copeland OQ, Dolezal C, Krieger D et al. The role of HIV serostatus disclosure in antiretroviral medication adherence. *AIDS Behav* 2006; 10(5):483-93.
- ³⁵ Aluisio A, Richardson BA, Bosire R, John-Stewart G, Mbori-Ngacha D, Farquhar C. Male Antenatal Attendance and HIV Testing Are Associated with Decreased Infant HIV Infection and Increased HIV Free Survival. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 56(1):76-82.
- ³⁶ Yeganeh N. Barriers and facilitators to uptake of male partner attendance for HIV VCT during prenatal care in Brazil. [s.l.]: [s.n.]; 2018.
- ³⁷ Wrubel J, Stumbo S, Johnson MO. Antiretroviral medication support practices among partners of men who have sex with men: a qualitative study. *AIDS Patient Care STDs* 2008; 22(11):851.
- ³⁸ Hadland SE, Milloy M-J, Kerr T, Zhang R, Guillemi S, Hogg RS et al. Young age predicts poor antiretroviral adherence and viral load suppression among injection drug users. *AIDS Patient Care STDs* 2012; 26(5):274-80.
- ³⁹ Mehta S, Moore RD, Graham N. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *J AIDS* 1997; 11(14):1665-70.

- ⁴⁰ Fleming CB, White HR, Catalano RF. Romantic relationships and substance use in early adulthood: an examination of the influences of relationship type, partner substance use, and relationship quality. *J Health Soc Behav* 2010; 51(2):153-67.
- ⁴¹ Fals-Stewart W, Birchler GR, O'Farrell TJ. Drug-abusing patients and their intimate partners: dyadic adjustment, relationship stability, and substance use. *J Abnorm Psychol* 1999; 108(1):11-23.

Table I – Sociodemographics and viral suppression of HIV-positive participants in partnerships, their serodiscordant (HIV-negative) partners, and the HIV-positive unpartnered individuals (n=502)

*Among females

	Partnered (n=402)		Unpartnered (n=100)
	HIV+ n (%)	HIV- n (%)	HIV+ n (%)
Age			
18-29	39 (19)	37 (19)	11 (11)
30-39	79 (39)	72 (36)	25 (36)
40-49	60 (30)	51 (26)	30 (30)
50+	23 (11)	40 (20)	34 (34)
Gender			
Female	139 (69)	62 (31)	68 (68)
Male	62 (31)	139 (69)	32 (32)
Race			
Black	53 (26)	39 (20)	19 (19)
Mixed	29 (14)	31 (16)	17 (17)
White	119 (59)	129 (65)	64 (64)
City of residence			
Porto Alegre	109 (63)	109 (63)	53 (65)
Other	65 (37)	65 (37)	28 (35)
Education level			
Less than primary school	85 (43)	74 (37)	43 (43)
Completed primary school to some high school	47 (24)	51 (26)	32 (32)
Completed high school or higher	68 (34)	74 (37)	25 (25)
Have children			
No	31 (15)	39 (20)	26 (26)
Yes	170 (85)	159 (80)	74 (74)
Alcohol dependency			
No dependency	183 (94)	171 (87)	89 (89)
Any dependency	12 (6)	26 (13)	11 (11)
Drug dependency			
No dependency	179 (89)	180 (90)	85 (85)
Any dependency	22 (11)	20 (10)	15 (15)
Pregnancy/attempted pregnancy in past year*			
No	99 (71)	57 (93)	64 (94)
Yes	40 (29)	4 (7)	4 (7)
Sexually active in past month			
No	8 (4)	8 (4)	56 (60)
Yes	186 (96)	184 (96)	37 (40)
Condom use in past month**			
Never (0%)	67 (36)	68 (37)	5 (16)
Sometimes (16-90%)	37 (20)	29 (16)	1 (3)
Always (100%)	82 (44)	89 (48)	27 (82)
Viral load(< 40 copies/ml)			
Undetectable	157 (79)	-	76 (76)
Detectable	43 (22)	-	24 (24)

**Among individuals sexually active in past month

Table II – Crude and adjusted logistic regression models, examining the association between exploratory variables and undetectable viral load, including both *HIV+ partnered* and *HIV+unpartnered* participants (n=301)

Exploratory variable		Crude Model			Adjusted model		
		OR	95% CI	p-value	AOR	95% CI	p-value
Partnership	Unpartnered	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Partnered	1.15	0.65, 2.04	0.62	1.37	0.76, 2.48	0.30
Have children	No	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Yes	0.69	0.33, 1.46	0.34	0.65	0.30, 1.42	0.28
City of residence	Other	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Porto Alegre	0.59	0.31, 1.13	0.11	0.63	0.33, 1.20	0.16
Any alcohol or drug dependency	No	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Yes	1.20	0.56, 2.54	0.64	1.21	0.57, 2.60	0.62
Sexually active in past month	No	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Yes	1.58	0.84, 3.00	0.16	2.35	0.94, 5.89	0.07
Pregnant/tried to get pregnant in past year	No	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Yes	0.69	0.34, 1.39	0.30	0.89	0.37, 2.16	0.80
Education level	Less than primary school	Ref.	-	-	Ref.	-	-
	Completed primary school to some high school	0.88	0.46, 1.68	0.70	1.01	0.52, 1.96	0.99
	High school or more	1.64	0.82, 3.26	0.16	1.67	0.83, 3.39	0.15
Gender	Female	Ref.	-	-	-	-	-
	Male	1.42	0.77, 2.63	0.26	-	-	-
Age	18 to 29	Ref.	-	-	-	-	-
	30 to 39	1.21	0.57, 2.55	0.62	-	-	-
	40 to 49	1.71	0.77, 3.80	0.18	-	-	-
	50 plus	3.06	1.13, 8.29	0.03*	-	-	-
Race	White	Ref.	-	-	-	-	-
	Black	0.58	0.31, 1.09	0.09	-	-	-
	Mixed	0.76	0.35, 1.64	0.48	-	-	-

*p-value <0.05

Table III – Partnership support provided, according to HIV-positive individuals in serodiscordant partnerships, by gender (n=201)

	HIV+ partner femalen (%)	HIV+ partner malen (%)
Partner provides financial/material support		
Yes	101 (74)*	26 (43)*
No	35 (26)*	35 (57)*
In the past year, partner has reminded individual to take ART		
Yes	72 (78)*	24 (62)*
No	20 (22)*	15 (39)*
In the past year, how active was partner in reminding individual to take ART?		
Very active	46 (34)	27 (46)
Active	28 (21)	7 (12)
Reasonably active	24 (18)	8 (14)
Not active	38 (28)	17 (29)
In the past year, partner attended monthly visits		
Yes	34 (37)	13 (33)
No	58 (63)	26 (67)
In the past year, partner offered emotional support in taking ART		
Yes	38 (41)	19 (49)
No	54 (59)	20 (51)
Overall satisfaction with partner support		
Very satisfied	108 (80)	51 (88)
A little satisfied	20 (15)	2 (3)
A little unsatisfied	4 (3)	3 (5)
Very unsatisfied	3 (2)	2 (3)

*Statistically significant differences in partnership support by gender; p-value <0.05.

Table IV – Crude and adjusted logistic regression models, examining the association between exploratory variables and outcomes of interest, among *HIV-positive* partnered participants only (n=201)

Outcome variable	Exploratory variable		Crude Model			Adjusted model		
			OR	95% CI	p-value	AOR	95% CI	p-value
Undetectable Viral Load	Gender	Female	Ref.	-	-	-	-	-
		Male	1.87	0.84, 4.19	0.13	-	-	-
	Partner attends monthly visits	No	Ref.	-	-	Ref.	-	-
		Yes	2.55	0.89, 7.30	0.08	2.99	1.00, 8.93	0.05*
	Partner reminds to take ART	No	Ref.	-	-	Ref.	-	-
		Yes	0.71	0.24, 2.09	0.54	0.63	0.20, 1.96	0.42
	Partner actively reminds to take ART	Among men	0.43	0.09, 2.02	0.29	0.51	0.11, 2.45	0.40
		Among women	2.34	0.93, 5.89	0.07	2.67	1.04, 6.88	0.04*
	Partner provides financial support	No	Ref.	-	-	Ref.	-	-
		Yes	0.72	0.34, 1.53	0.40	0.68	0.31, 1.52	0.35
	Partner provides emotional support	No	Ref.	-	-	Ref.	-	-
		Yes	0.57	0.23, 1.42	0.23	1.72	0.67, 4.34	0.26
	Satisfaction with partner support	No	Ref.	-	-	Ref.	-	-
Yes		0.84	0.32, 2.21	0.73	0.96	0.36, 2.56	0.93	
Reported Intimate Partner Violence	No	Ref.	-	-	Ref.	-	-	
	Yes	0.41	0.13, 1.29	0.13	0.43	0.13, 1.36	0.15	
Any substance dependency	No	Ref.	-	-	Ref.	-	-	
	Yes	0.93	0.37, 2.33	0.87	0.93	0.35, 2.45	0.88	
Pregnant/trying to get pregnant in past year	No	Ref.	-	-	Ref.	-	-	
	Yes	0.56	0.25, 1.27	0.16	0.59	0.23, 1.53	0.28	
Satisfaction with partner support	Partner has alcohol dependency	No	Ref.	-	-	Ref.	-	-
		Yes	0.26	0.11, 0.64	0.004*	0.23	0.08, 0.66	0.006*
	Partner has drug dependency	No	Ref.	-	-	Ref.	-	-
Yes		0.82	0.26, 2.61	0.73	2.00	0.65, 13.86	0.16	
Partner reminds to take ART	No	Ref.	-	-	Ref.	-	-	
	Yes	3.44	1.33, 8.87	0.01*	3.61	1.28, 10.21	0.02*	

*p-value <0.05.

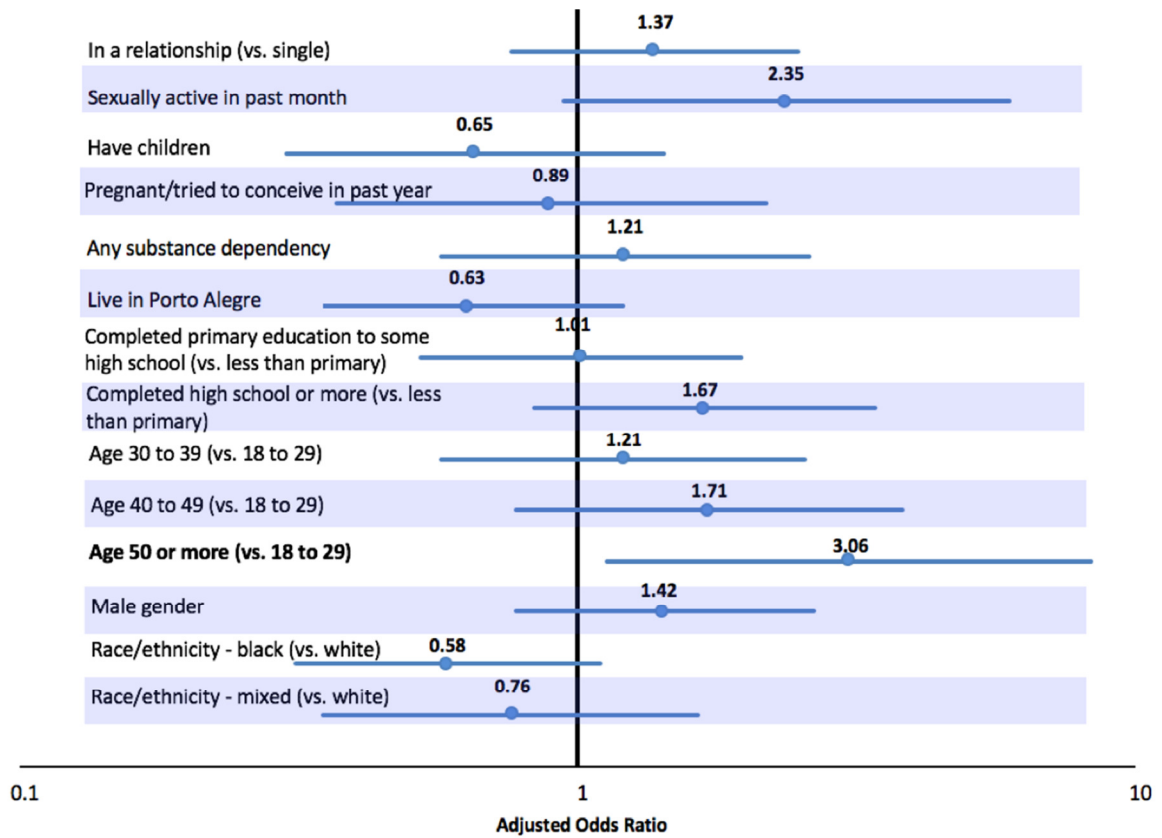


Figure I – Adjusted odds ratios indicating the associations between exposures of interest and viral suppression among all 301 HIV+ participants (partnered and unpartnered)

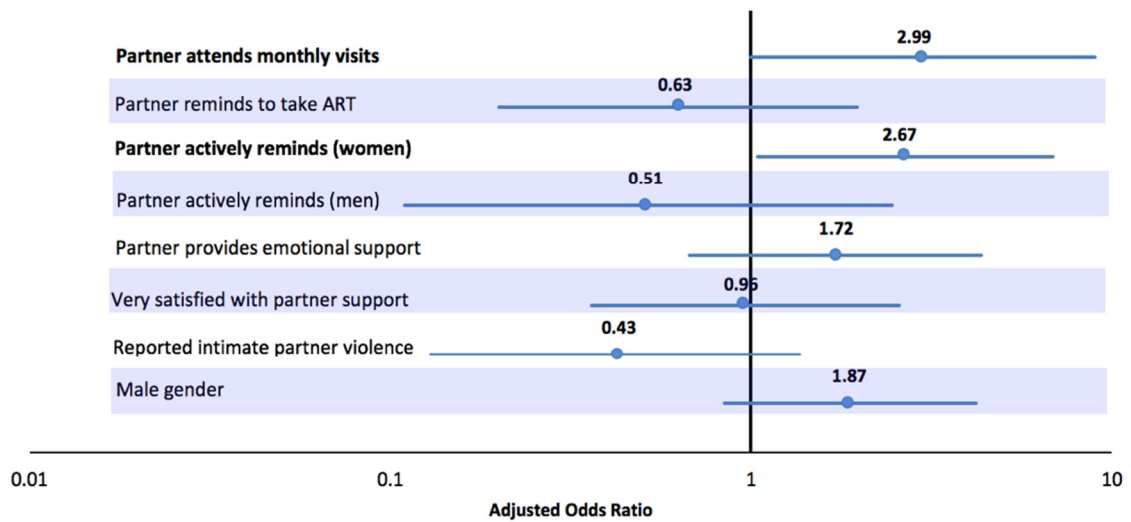


Figure II – Adjusted odds ratios indicating associations between partnership support variables of interest and viral suppression, among 201 HIV+ partnered individuals in serodiscordant partnerships

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dados da OMS apontam que 36,9 milhões de pessoas vivem com HIV no mundo. A infecção pelo HIV está diminuindo e somente algumas regiões apresentam número crescente de novas infecções todos os anos. Hoje, a infecção pelo HIV é considerada em recuo graças à chegada dos ARV à intensificação de políticas públicas de conscientização, prevenção e incentivo ao tratamento dos que já têm o vírus levando a uma diminuição de novas infecções. No ano de 2016, foram identificados 1,8 milhão de novas infecções pelo HIV no mundo apesar de todos os esforços em prevenção tanto comportamentais como biomédicos com as novas abordagens de prevenção medicamentosa como PEP, PrEP e TasP.

No Brasil, de 1980 a junho de 2017, foram identificados 882.810 casos de AIDS. O país tem registrado, anualmente, uma média de 40 mil novos casos de AIDS nos últimos cinco anos, com um maior número de casos em homens do que em mulheres.

Sabe-se que a epidemia do HIV avança no mundo através da transmissão sexual, que é responsável por mais de 90% de todos os novos casos de infecção. Todas as pessoas que se contaminaram sexualmente com o HIV já foram um dia um casal sorodiscordante. Entretanto, com a divulgação do estudo Partner 2⁹⁰ em 2018 houve um reforço na campanha U=U e cada vez mais o uso de ARV se reforça como método de prevenção da aquisição do HIV.

Neste estudo, o principal objetivo foi estudar uma população de casais heterossexuais sorodiscordantes para o HIV comparada com 100 solteiros na era do uso de ARV para todos para avaliar os fatores que ainda hoje podem influenciar na transmissão sexual do HIV neste contexto. O fato de ter um parceiro não infectado pelo HIV, não aumentou a adesão aos ARV e a supressão virológica quando comparamos casais com solteiros. Além disso, sugerimos que o risco de transmissão sexual não é zero mesmo naqueles casais cujo índice usa ARV e tem boa adesão e que o risco real não é conhecido. A fundamental mensagem deste estudo é que se faz necessária a adesão aos ARVs para se atingir supressão virológica e que quanto maior o tempo de uso de ARV com carga viral indetectável, menor a chance de transmissão sexual do HIV. Para aqueles casais que decidirem não usar rotineiramente preservativo deveremos alertar que o risco pode ser pequeno, mas existe e que o parceiro infectado tem que ter boa adesão com carga viral indetectável e ausência de IST, porém o tempo necessário para isso ocorrer é desconhecido havendo a sugestão de seis meses ou mais. Entretanto, a biologia da transmissão sexual do HIV e o comportamento humano são complexos, e fatores biológicos como subtipos virais e a associação com outras ISTs podem favorecer a transmissão e que na

nossa população estudada o ideal é a prevenção combinada devido a alta prevalência de outras ISTs demonstrada com os nossos dados.

11. PERSPECTIVAS FUTURAS

Este projeto ainda dará como fruto dois outros artigos: uma avaliação de adesão ao uso de ARV através da medida de concentração desses medicamentos em amostras de cabelo e outro estudo que irá avaliar a influência do uso de álcool em comportamentos sexuais de risco e adesão aos ARVs através de análise da concentração de etanol em amostras de sangue coletadas em papel filtro. Essas duas estratégias fazem parte das tecnologias inovadoras de abordagem comportamental e biológica para melhor entendimento da transmissão sexual do HIV em casais sorodiscordantes.

12. ANEXOS

12.1 Anexo A – Perguntas e possíveis respostas do ACASI

Q1.	Entrevistador, por favor, preencha o número do participante. Número do Participante 1000 - 3999	4
	=Varia	
Q2.	Entrevistador, por favor, preencha a data da visita. Dia da Visita 1/8/2014 - 31/12/2018 = dd/mm/ano	8
Q3.	Entrevistador, por favor, preencha o <i>status</i> HIV do participante. HIV HIV Status	1
	0 = Negativo 1 = Positivo	
Q4.	Qual a sua idade? SIQ1S1Q1	2
	18 - 96 = Varia	
Q5.	Qual é o seu sexo (gênero)? SIQ2S1Q2	1
	1 = Masculino 2 = Feminino	
Q6.	Qual a sua etnia? SIQ3S1Q3	1
	1 = Negro 2 = Asiático/Oriental 3 = Mulato/Pardo 4 = Indígena 5 = Branco 99 = Recusa responder	
Q7.	Você possui renda própria? SIQ4S1Q4	1
	0 = Não 1 = Sim 8 = Recusa responder	
Q8.	De que maneira você recebe a sua renda? Marque todos os que se aplicam. SIQ4AAS1Q4A: Trabalhador Formal	1
	0 = Não 1 = Sim 99 = Recusa responder	

- SIQ4ABS1Q4A: Autônomo** 1
0 = Não
1 = Sim
99 = Recusa responder
- SIQ4ACS1Q4A: Aposentado/Pensionista** 1
0 = Não
1 = Sim
99 = Recusa responder
- Q9. Nos últimos 12 meses, quanto foi a sua renda familiar média mensal? Informe zero (0,00) se não tiver renda.** 6
SIQ4BS1Q4B
0 - 100000 = Varia
999999 = Recusa responder
- Q10. Qual o seu grau de escolaridade?** 2
SIQ5S1Q5
1 = Sem escolaridade
2 = Ensino fundamental incompleto
3 = Ensino fundamental completo
4 = Ensino médio incompleto
5 = Ensino médio completo
6 = Ensino superior incompleto
7 = Ensino superior completo
8 = Pós-graduação
99 = Recusa responder
- Q11. Homens: Quantas crianças, filho(a)s biológicos, você tem? Mulheres: Quantas crianças você deu à luz (exceto natimortos)?** 2
SIQ6S1Q6
0 - 20 = Varia
98 = Recusa responder
- Q12. Quantos abortos você teve no passado?** 2
SIQ6AS1Q6A
0 - 30 = Varia
- Q13. Quantos desses foram abortos espontâneos?** 2
SIQ6BS1Q6B
0 - 30 = Varia
- Q14. Você atualmente está casado(a) ou morando com um parceiro(a) há mais de 3 meses?** 1
SIQ8S1Q8
0 = Não
1 = Sim

- Q15. Qual é o sexo (gênero) do seu parceiro do estudo?**
SIQ8AS1Q8A 1
- 1 = Masculino
 2 = Feminino
- Q16. Seu cônjuge é pai/mãe de quantos dos seus filhos?**
SIQ7S1Q7 2
- 0 - 20 = Varia
 97 = Não sei
 98 = Recusa responder
- Q17. O seu cônjuge possui outro(a) parceiro(a) sexual?**
SIQ10S1Q10 1
- 0 = Não
 1 = Sim
 8 = Não sei
 9 = Recusa responder
- Q18. O seu cônjuge lhe fornece apoio financeiro e/ou material?**
SIQ11S1Q11 1
- 0 = Não
 1 = Sim
 9 = Recusa responder
- Q19. Qual é o grau de escolaridade do seu cônjuge?**
SIQ12S1Q12 2
- 1 = Sem escolaridade
 2 = Ensino fundamental incompleto
 3 = Ensino fundamental completo
 4 = Ensino médio incompleto
 5 = Ensino médio completo
 6 = Ensino superior incompleto
 7 = Ensino superior completo
 8 = Pós-graduação
 98 = Não sei
 99 = Recusa responder
- Q20. Você atualmente possui um(a) parceiro(a) sexual fixo (alguém com quem você faça sexo regularmente ALÉM DO SEU CÔNJUGE)?**
SIQ13S1Q13 1
- 0 = Não
 1 = Sim
 9 = Recusa responder

- Q21. Qual a idade do seu parceiro sexual fixo (alguém com quem você faça sexo regularmente ALÉM DO SEU CÔNJUGE)?**
S1Q14S1Q14 3
- 0 - 150 = Varia
 998 = Não sei
 999 = Recusa responder
- Q22. O seu parceiro sexual fixo (alguém com quem você faça sexo regularmente ALÉM DO SEU CÔNJUGE) possui mais de uma parceira sexual?**
S1Q16S1Q16 1
- 0 = Não
 1 = Sim
 8 = Não sei
 9 = Recusa responder
- Q23. O seu parceiro sexual fixo (alguém com quem você faça sexo regularmente ALÉM DO SEU CÔNJUGE) lhe fornece apoio financeiro e/ou material?**
S1Q17S1Q17 1
- 0 = Não
 1 = Sim
 9 = Recusa responder
- Q24. Seu parceiro fixo (alguém com quem você faça sexo regularmente ALÉM DO SEU CÔNJUGE) é pai/mãe de quantos dos seus filhos?**
S1Q18S1Q18 2
- 0 - 20 = Varia
 97 = Não sei
 98 = Recusa responder
- Q25. Você tem casa própria?**
S1Q19S1Q19 1
- 0 = Não
 1 = Sim
 9 = Recusa responder
- Q26. Quantas pessoas moram em sua residência, incluindo você?**
S1Q20S1Q20 3
- 0 - 100 = Varia
 999 = Recusa responder
- Q27. Com que frequência você ingere uma bebida contendo álcool?**
S2Q1S2Q1 1
- 0 = Nunca
 1 = Uma vez ao mês ou menos
 2 = 2-4 vezes por mês
 3 = 2-3 vezes por semana
 4 = 4 ou mais vezes por semana

- Q28. Quantas bebidas você ingere em um dia típico quando está bebendo?**
S2Q2S2Q2 1
- 0 = 1 ou 2
1 = 3 ou 4
2 = 5 ou 6
3 = 7 ou 9
4 = 10 ou mais
7 = Não sei
8 = Recusa responder
9 = Não se aplica
- Q29. Com que frequência você ingere 6 ou mais bebidas em uma ocasião?**
S2Q3S2Q3 1
- 0 = Nunca
1 = Menos do que mensalmente
2 = Mensalmente
3 = Semanalmente
4 = Diária ou quase diariamente
- Q30. Com que frequência, durante o último ano, você notou que não era capaz de parar de beber assim que começou?**
S2Q4S2Q4 1
- 0 = Nunca
1 = Menos do que mensalmente
2 = Mensalmente
3 = Semanalmente
4 = Diária ou quase diariamente
- Q31. Com que frequência, no último ano, você falhou em fazer o que era normalmente esperado por causa de bebida?**
S2Q5S2Q5 1
- 0 = Nunca
1 = Menos do que mensalmente
2 = Mensalmente
3 = Semanalmente
4 = Diária ou quase diariamente
- Q32. Com que frequência você precisou de uma bebida alcoólica pela manhã para começar o seu dia depois de uma bebedeira?**
S2Q6S2Q6 1
- 0 = Nunca
1 = Menos do que mensalmente
2 = Mensalmente
3 = Semanalmente
4 = Diária ou quase diariamente

- Q33. Com que frequência, no último ano, você teve um sentimento de culpa ou remorso depois de beber?**
S2Q7S2Q7 1
- 0 = Nunca
1 = Menos do que mensalmente
2 = Mensalmente
3 = Semanalmente
4 = Diária ou quase diariamente
- Q34. Com que frequência, no último ano, você foi incapaz de lembrar o que aconteceu na noite passada por causa da bebida?**
S2Q8S2Q8 1
- 0 = Nunca
1 = Menos do que mensalmente
2 = Mensalmente
3 = Semanalmente
4 = Diária ou quase diariamente
- Q35. Você ou alguém foi incomodado por causa da sua bebida?**
S2Q9S2Q9 1
- 0 = Não
2 = Sim, mas não no último ano
4 = Sim, durante o último ano
- Q36. Algum parente, amigo, médico, ou outro profissional de saúde ficou preocupado sobre sua bebida, ou sugeriu que você parasse?**
S2Q10S2Q10 1
- 0 = Não
2 = Sim, mas não no último ano
4 = Sim, durante o último ano
- Q37. Você usou alguma droga além da requerida para razões médicas?**
S2Q11S2Q11 1
- 0 = Não
1 = Sim
- Q38. Você usa mais do que uma droga ao mesmo tempo?**
S2Q12S2Q12 1
- 0 = Não
1 = Sim
- Q39. Você sempre consegue parar de usar drogas quando você quer?**
S2Q13S2Q13 1
- 0 = Não
1 = Sim

- Q40.** Você teve algum esquecimento ou alucinação como resultado do uso de drogas?
S2Q14S2Q14 1
- 0 = Não
1 = Sim
- Q41.** Você se sente mal ou culpado por usar drogas?
S2Q15S2Q15 1
- 0 = Não
1 = Sim
- Q42.** O seu cônjuge ou parentes reclamam de seu envolvimento com drogas?
S2Q16S2Q16 1
- 0 = Não
1 = Sim
- Q43.** Você já negligenciou a sua família por causa do uso de drogas?
S2Q17S2Q17 1
- 0 = Não
1 = Sim
- Q44.** Você fez alguma atividade ilegal para obter drogas?
S2Q18S2Q18 1
- 0 = Não
1 = Sim
- Q45.** Você experimentou algum sintoma ruim (se sentiu doente) quando parou de usar drogas?
S2Q19S2Q19 1
- 0 = Não
1 = Sim
- Q46.** Você teve algum problema médico por usar drogas (ex.: perda da memória, hepatite, convulsão, sangramento, etc.)?
S2Q20S2Q20 1
- 0 = Não
1 = Sim
- Q47.** Você já esteve em algum programa de reabilitação ou fez tratamento para abuso de drogas?
S2Q21S2Q21 1
- 0 = Não
1 = Sim

- Q48.** No último mês, quantas vezes você usou Maconha?
S2Q22AS2Q22A 1
- 1= Nunca
 - 2= Diariamente
 - 3= Quase todos os dias
 - 4= 3 a 4 vezes por semana
 - 5= Uma a duas vezes por semana
 - 6= 2 a 3 vezes no mês
 - 7= Uma vez no mês
 - 9= Recusa responder
- Q49.** No último mês, quantas vezes você usou Cocaína (pó, crack, injetáveis)?
S2Q22BS2Q22B 1
- 1= Nunca
 - 2= Diariamente
 - 3= Quase todos os dias
 - 4= 3 a 4 vezes por semana
 - 5= Uma a duas vezes por semana
 - 6= 2 a 3 vezes no mês
 - 7= Uma vez no mês
 - 9= Recusa responder
- Q50.** No último mês, quantas vezes você usou Heroína?
S2Q22CS2Q22C 1
- 1= Nunca
 - 2= Diariamente
 - 3= Quase todos os dias
 - 4= 3 a 4 vezes por semana
 - 5= Uma a duas vezes por semana
 - 6= 2 a 3 vezes no mês
 - 7= Uma vez no mês
 - 9= Recusa responder
- Q51.** No último mês, quantas vezes você usou Anfetaminas (speed)?
S2Q22DS2Q22D 1
- 1= Nunca
 - 2= Diariamente
 - 3= Quase todos os dias
 - 4= 3 a 4 vezes por semana
 - 5= Uma a duas vezes por semana
 - 6= 2 a 3 vezes no mês
 - 7= Uma vez no mês
 - 9= Recusa responder

- Q52. No último mês, quantas vezes você usou Solventes orgânicos inaláveis ou cola?**
S2Q22ES2Q22E 1
- 1 = Nunca
 2 = Diariamente
 3 = Quase todos os dias
 4 = 3 a 4 vezes por semana
 5 = Uma a duas vezes por semana
 6 = 2 a 3 vezes no mês
 7 = Uma vez no mês
 9 = Recusa responder
- Q53. No último mês, quantas vezes você usou LSD?**
S2Q22FS2Q22F 2
- 1 = Nunca
 2 = Diariamente
 3 = Quase todos os dias
 4 = 3 a 4 vezes por semana
 5 = Uma a duas vezes por semana
 6 = 2 a 3 vezes no mês
 7 = Uma vez no mês
 97 = Não sei
 98 = Recusa responder
 99 = Não se aplica
- Q54. No último mês, você usou alguma substância além das citadas anteriormente?**
S2Q22GS2Q22G 1
- 0 = Não
 1 = Sim
 9 = Recusa responder
- Q55. Qual substância você usou?**
S2Q22G1S2Q22G1 50
- Q56. Com que frequência você usou essa outra substância?**
S2Q22G2S2Q22G2 1
- 1 = Nunca
 2 = Diariamente
 3 = Quase todos os dias
 4 = 3 a 4 vezes por semana
 5 = Uma a duas vezes por semana
 6 = 2 a 3 vezes no mês
 7 = Uma vez no mês
 9 = Recusa responder

- Q57. Você alguma vez, mesmo uma vez, usou uma agulha para injetar alguma substância, que não prescrita por um médico?**
S2Q23S2Q23 1
- 0 = Não
 1 = Sim
 7 = Não sei
- Q58. Qual(is) das drogas abaixo você injetou usando uma agulha?**
- S2Q24AS2Q24: Cocaína** 1
- 0 = Não
 1 = Sim
 8 = Recusa responder
- S2Q24BS2Q24: Heroína** 1
- 0 = Não
 1 = Sim
 8 = Recusa responder
- S2Q24CS2Q24: Anfetaminas** 1
- 0 = Não
 1 = Sim
 8 = Recusa responder
- S2Q24DS2Q24: Esteroides** 1
- 0 = Não
 1 = Sim
 8 = Recusa responder
- S2Q24ES2Q24: Outro** 1
- 0 = Não
 1 = Sim
 8 = Recusa responder
- Q59. Qual substância você usou?**
S2Q24AOS2Q24AO 50
- Q60. Que idade você tinha quando usou, pela primeira vez, uma droga injetável?**
S2Q25S2Q25 2
- 0 - 96 = Varia
 97 = Não sei
- Q61. Quanto tempo faz que você usou pela última vez uma droga injetável?**
S2Q26S2Q26 1
- 0 = 0-30 dias
 1 = 30-60 dias
 2 = 60-90 dias
 3 = mais que 90 dias
 7 = Não sei

- Q62. Durante a sua vida, quantas vezes você usou drogas injetáveis?**
S2Q27S2Q27 1
- 0 = Uma vez
1 = 2-5 vezes
2 = 6-19 vezes
3 = 20-49 vezes
4 = 50-99 vezes
5 = 100 vezes
7 = Não sei
- Q63. Pense no período da sua vida que você mais usou drogas injetáveis. Com que frequência você usava?**
S2Q28S2Q28 1
- 0 = Mais de 1 vez por dia
1 = Em torno de 1 vez por dia
2 = Pelo menos 1 vez por semana, mas não todo dia
3 = Pelo menos 1 vez por mês, mas não toda semana
4 = Menos que uma vez por mês
7 = Não sei
8 = Recusa responder
- Q64. Você fumou pelo menos 100 cigarros na sua vida?**
S2Q29S2Q29 1
- 0 = Não
1 = Sim
7 = Não sei
8 = Recusa responder
- Q65. Hoje em dia qual é a frequência com que você fuma?**
S2Q30S2Q30 1
- 0 = Todos os dias
1 = Alguns dias
2 = Não fumo mais
7 = Não sei
8 = Recusa responder
- Q66. Você fumou cigarros TODOS OS DIAS nos últimos 6 meses?**
S2Q31S2Q31 1
- 0 = Não
1 = Sim
7 = Não sei
8 = Recusa responder
- Q67. Em média, quantos cigarros você fuma por dia?**
S2Q32S2Q32 2
- 0 - 96 = Varia
97 = Não sei

- Q68.** Nos últimos 30 dias, quantos dias você fumou?
S2Q33S2Q33 2
- 0 - 30 = Varia
97 = Não sei
- Q69.** Em média, nesses dias que você fumou, quantos cigarros você fumou em cada dia?
S2Q34S2Q34 2
- 0 - 96 = Varia
97 = Não sei
98 = Recusa responder
- Q70.** Na última vez que você fumou, em média, quantos cigarros você fumou por dia?
S2Q35S2Q35 2
- 0 - 96 = Varia
97 = Não sei
98 = Recusa responder
- Q71.** No último mês, quantos parceiros sexuais do sexo feminino você teve? *Por parceiro sexual, eu me refiro a alguém com o qual você fez sexo vaginal ou anal.*
S3Q1S3Q1 4
- 0 - 999 = Varia
9999 = Recusa responder
- Q72.** No último mês, quantos parceiros sexuais do sexo masculino você teve?
S3Q2S3Q2 4
- 0 - 999 = Varia
9998 = Recusa responder
- Q73.** No último mês, quantas vezes você fez sexo vaginal?
S3Q10S3Q10 2
- 0 - 96 = Varia
- Q74.** Desse número, em quantas vezes foi usada camisinha?
S3Q10AS3Q10A 4
- 0 - 999 = Varia
9999 = Recusa responder
- Q75.** No último mês, quantas vezes você fez sexo vaginal com um parceiro diferente de seu cônjuge?
S3Q11S3Q11 2
- 0 - 96 = Varia
97 = Não sei
98 = Recusa responder
99 = Não se aplica

- Q76. Desse número, em quantas vezes foi usada camisinha?**
S3Q11AS3Q11A 4
 0 - 999 = Varia
 9999 = Recusa responder
- Q77. Há quantos dias você fez sexo vaginal pela última vez?**
S3Q12S3Q12 2
 0 - 96 = Varia
 97 = Não sei
 98 = Recusa responder
 99 = Não se aplica
- Q78. Na última vez que você fez sexo vaginal, você usou camisinha?**
S3Q13S3Q13 1
 0 = Não
 1 = Sim
 9 = Recusa responder
- Q79. No último mês, você fez sexo anal passivo?**
S3Q14S3Q14 1
 0 = Não
 1 = Sim
- Q80. No último mês, quantas vezes você fez sexo anal passivo com seu cônjuge?**
S3Q15S3Q15 3
 0 - 999 = Varia
- Q81. Desse número, em quantas vezes foi usada camisinha?**
S3Q15AS3Q15A 4
 0 - 999 = Varia
 9999 = Recusa responder
- Q82. No último mês, quantas vezes você fez sexo anal passivo com alguém que não o seu cônjuge?**
S3Q16S3Q16 3
 0 - 999 = Varia
- Q83. Desse número, em quantas vezes foi usada camisinha?**
S3Q16AS3Q16A 4
 0 - 999 = Varia
 9999 = Recusa responder
- Q84. No último mês, você fez sexo anal ativo?**
S3Q17S3Q17 1
 0 = Não
 1 = Sim
 9 = Recusa responder

- Q85. Desse número, quantas vezes fez sexo anal ativo com o seu cônjuge?**
S3Q18S3Q18 2
0 - 96 = Varia
- Q86. Desse número, em quantas vezes foi usada camisinha?**
S3Q18AS3Q18A 4
0 - 999 = Varia
9999 = Recusa responder
- Q87. No último mês, quantas vezes você fez sexo anal ativo com alguém diferente de seu cônjuge?**
S3Q19S3Q19 2
0 - 96 = Varia
- Q88. Desse número, em quantas vezes foi usada camisinha?**
S3Q19AS3Q19A 4
0 - 999 = Varia
9999 = Recusa responder
- Q89. Há quantos dias você fez sexo anal pela última vez?**
S3Q20S3Q20 1
0 = 0-6 meses
1 = 6-12 meses
2 = Entre 1 e 2 anos
3 = Entre 2 e 5 anos
4 = Mais de 5 anos
5 = Não sei
8 = Recusa responder
9 = Não aplicável
- Q90. No último mês, você recebeu dinheiro, bens materiais, drogas ou abrigo em troca de sexo (vaginal e/ou anal)?**
S3Q6S3Q6 1
0 = Não
1 = Sim
- Q91. Durante a sua parceria com o seu cônjuge, você recebeu dinheiro, bens materiais, drogas ou abrigo em troca de sexo (vaginal e/ou anal)?**
S3Q7S3Q7 1
0 = Não
1 = Sim
- Q92. Durante o relacionamento com seu último parceiro (que não o seu cônjuge), você recebeu dinheiro, bens materiais, drogas ou abrigo em troca de sexo (vaginal e/ou anal)?**
S3Q8S3Q8 1
0 = Não
1 = Sim

- Q93. Há quanto tempo você sabe que a sorologia de HIV do seu cônjuge é diferente da sua?**
S4Q5S4Q5 4
0 - 1200 = (Meses)
9999 = Recusa a responder
- Q94. Desde que você foi diagnosticado, você contou a alguém que você tem HIV?**
S4Q5AS4Q5A 1
0 = Não
1 = Sim
- Q95. Para quem você contou?**
S4Q5BAS4Q5B: Cônjuge 1
0 = Não
1 = Sim
- S4Q5BBS4Q5B: Irmã** 1
0 = Não
1 = Sim
- S4Q5BCS4Q5B: Irmão** 1
0 = Não
1 = Sim
- S4Q5BDS4Q5B: Mãe** 1
0 = Não
1 = Sim
- S4Q5BES4Q5B: Pai** 1
0 = Não
1 = Sim
- S4Q5BFS4Q5B: Seus filhos** 1
0 = Não
1 = Sim
- S4Q5BGS4Q5B: Outro parente** 1
0 = Não
1 = Sim
- S4Q5BHS4Q5B: Amigo ou vizinho** 1
0 = Não
1 = Sim
- S4Q5BIS4Q5B: Membro da igreja** 1
0 = Não
1 = Sim

- S4Q5BJS4Q5B*: Algum profissional da saúde, médico, enfermeira 1
0 = Não
1 = Sim
- Q96. Quando você contou ao seu cônjuge que você tem HIV?** 1
S4Q5CS4Q5C
0 = Imediatamente após saber
1 = Dentro do primeiro mês que soube
2 = Mais de um mês depois que soube
3 = Um ano ou mais depois que soube
4 = Não me lembro
5 = Não contei ao meu cônjuge
- Q97. O seu cônjuge fez/sentiu algum dos itens abaixo?**
S4Q5DAS4Q5D: Ficou zangado 1
0 = Não
1 = Sim
- S4Q5DBS4Q5D*: Bateu em você 1
0 = Não
1 = Sim
- S4Q5DCS4Q5D*: Ficou muito triste 1
0 = Não
1 = Sim
- S4Q5DDS4Q5D*: Mudou-se da sua casa 1
0 = Não
1 = Sim
- S4Q5DES4Q5D*: Sugeriu que você fosse consultar com um médico 1
0 = Não
1 = Sim
- S4Q5DFS4Q5D*: Começou a usar camisinha 1
0 = Não
1 = Sim
- S4Q5DGS4Q5D*: Recusou-se a fazer sexo com você 1
0 = Não
1 = Sim
- S4Q5DHS4Q5D*: Ficou com outro parceiro 1
0 = Não
1 = Sim
- S4Q5DIS4Q5D*: Nenhuma das opções 1
0 = Não
1 = Sim

- Q98.** Há quanto tempo você e seu cônjuge moram juntos? (Colocar 0 se não moram juntos.)
S4Q6S4Q6 4
- 0 - 1200 = (Meses)
9999 = Recusa a responder
- Q99.** No último mês, por quantas noites você e seu cônjuge dormiram na mesma cama?
S4Q7S4Q7 2
- 0 - 31 = Varia
99 = Recusa a responder
- Q100.** Quantas crianças seu cônjuge tem com outra pessoa?
S4Q8S4Q8 2
- 0 - 96 = Varia
97 = Não sei
98 = Recusa responder
99 = Não aplicável
- Q101.** Ao longo dos últimos 3 meses, quantas vezes você e o seu cônjuge praticaram sexo vaginal?
S4Q10S4Q10 2
- 0 - 96 = Varia
97 = Não sei
- Q102.** Desse número, em quantas vezes foi usada camisinha?
S4Q10AS4Q10A 4
- 0 - 999 = Varia
9999 = Recusa responder
- Q103.** Ao longo dos últimos 3 meses, quantas vezes você e o seu cônjuge praticaram sexo anal?
S4Q11S4Q11 2
- 0 - 96 = Varia
97 = Não sei
- Q104.** Desse número, em quantas vezes foi usada camisinha?
S4Q11AS4Q11A 4
- 0 - 999 = Varia
9999 = Recusa responder
- Q105.** Nos últimos 3 meses, quantas vezes você praticou sexo anal passivo com o seu cônjuge?
S4Q12S4Q12 4
- 0 - 999 = Varia
9999 = Recusa responder

- Q106.** Desse número, em quantas vezes foi usada camisinha?
S4Q12AS4Q12A 4
- 0 - 999 = Varia
9999 = Recusa responder
- Q107.** Nos últimos 3 meses, quantas vezes você praticou sexo anal ativo com o seu
cônjuge?
S4Q13S4Q13 4
- 0 - 999 = Varia
9999 = Recusa responder
- Q108.** Desse número, em quantas vezes foi usada camisinha?
S4Q13AS4Q13A 4
- 0 - 999 = Varia
9999 = Recusa responder
- Q109.** Na última vez que você e seu cônjuge fizeram sexo, você tinha bebido 3 ou mais
doses de álcool (ex.: bebidas fermentadas, cerveja, vinho ou destilados)
consecutivamente em poucas horas (ex.: 2-4 horas)?
S4Q14AS4Q14A 1
- 0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder
- Q110.** Na última vez que você e seu cônjuge fizeram sexo, você tinha bebido 5 ou mais
doses de álcool (ex.: bebidas fermentadas, cerveja, vinho ou destilados)
consecutivamente em poucas horas (ex.: 2-4 horas)?
S4Q14BS4Q14B 1
- 0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder
- Q111.** Na última vez que você e seu cônjuge fizeram sexo, você tinha usado alguma
das substâncias abaixo?
Marque todos que se aplicam.
- S4Q15AS4Q15: Maconha 1
- 0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder
- S4Q15BS4Q15: Cocaína (pó, crack, injetáveis) 1
- 0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder
- S4Q15CS4Q15: Heroína 1
- 0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder

S4Q15DS4Q15: Anfetaminas 1
0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder

S4Q15ES4Q15: Solventes orgânicos inaláveis ou cola 1
0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder

S4Q15FS4Q15: Outros 1
0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder

S4Q15GS4Q15: Nenhuma 1
0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder

Q112. Quais dos seguintes tópicos você já discutiu com o seu cônjuge?
Marque todos os que se aplicam.

S4Q16AS4Q16: Usar camisinha um com o outro 1
0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder

S4Q16BS4Q16: Ter relações sexuais com outras pessoas 1
0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder

S4Q16CS4Q16: Ter relações sexuais apenas um com o outro 1
0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder

S4Q16DS4Q16: Nenhum dos acima 1
0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder

Q113. Você e seu cônjuge já fizeram algum dos acordos que se seguem?

S4Q17AS4Q17: Não fazer sexo com outras pessoas 1
0 = Não
1 = Sim
98 = Recusa responder

- S4Q17BS*4Q17: Contar um ao outro quando fizer sexo com outra pessoa 1
0 = Não
1 = Sim
98 = Recusa responder
- S4Q17DS*4Q17: Somente fazer sexo com outra pessoa quando vocês já tiverem conversado sobre isso 1
0 = Não
1 = Sim
98 = Recusa responder
- S4Q17ES*4Q17: Podem fazer sexo com outras pessoas, se sempre usarem camisinha 1
0 = Não
1 = Sim
98 = Recusa responder
- S4Q17FS*4Q17: Não usar camisinha entre si, mas sempre com outras pessoas 1
0 = Não
1 = Sim
98 = Recusa responder
- S4Q17GS*4Q17: Concordaram em fazer o teste de HIV juntos 1
0 = Não
1 = Sim
98 = Recusa responder
- S4Q17HS*4Q17: Concordaram em fazer o teste juntos para DSTs 1
0 = Não
1 = Sim
98 = Recusa responder
- S4Q17IS*4Q17: Não fizeram nenhum desses acordos 1
0 = Não
1 = Sim
98 = Recusa responder
- Q114.** **Ao longo do seu relacionamento sexual com seu cônjuge, com quantas outras pessoas você teve relações sexuais?**
*S4Q18S*4Q18 4
0 - 999 = Varia
9999 = Recusa responder
- Q115.** **No último ano, você fez sexo (vaginal e/ou anal) com outra pessoa que não seu cônjuge?**
*S4Q19S*4Q19 1
0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder

- Q116.** Ao longo do seu relacionamento sexual com seu cônjuge, você teve relações sexuais com:
S4Q20S4Q20 1
- 1 = Homens
2 = Mulheres
3 = Tanto homens quanto mulheres
9 = Recusa responder
- Q117.** Ao longo do seu relacionamento sexual com seu cônjuge, com quantas outras pessoas você acha que ele/ela teve relações sexuais?
S4Q21S4Q21 4
- 0 - 999 = Varia
9999 = Recusa responder
- Q118.** Ao longo do seu relacionamento sexual com seu cônjuge, você acha que ele/ela teve relação sexual com:
S4Q21AS4Q21A 1
- 1 = Homens
2 = Mulheres
3 = Tanto homens quanto mulheres
9 = Recusa responder
- Q119.** Nos últimos 12 meses, o seu cônjuge alguma vez lhe deu um tapa, bateu em você, chutou você, jogou objetos em você, ou fez outras ações para fisicamente machucar você?
S4Q22S4Q22 1
- 0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder
- Q120.** Nos últimos 12 meses, alguma vez o seu cônjuge foi com você a um profissional de saúde/médico/enfermeira para tratamento ou cuidados para HIV?
S4Q24AS4Q24A 1
- 0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder
- Q121.** Durante o ano passado, o quão ativo foi o seu cônjuge em lembrar a você de tomar a medicação para HIV?
S4Q25AS4Q25A 1
- 1 = Muito ativo
2 = Ativo
3 = Razoavelmente ativo
4 = Não era ativo
9 = Recusa responder

Q122. Durante o ano passado, o que o seu cônjuge fez para lembrá-lo de tomar a sua medicação para HIV?

Marque todos os que se aplicam.

S4Q25A1AS4Q25A1: Me lembrou de tomar os antirretrovirais 1

0 = Não

1 = Sim

9 = Recusa responder

S4Q25A1BS4Q25A1: Foi mensalmente às consultas comigo 1

0 = Não

1 = Sim

9 = Recusa responder

S4Q25A1CS4Q25A1: Ofereceu suporte emocional para tomar a medicação 1

0 = Não

1 = Sim

9 = Recusa responder

Q123. Nos últimos 12 meses, alguma vez você foi com seu cônjuge a um profissional de saúde/médico/enfermeira para tratamento ou cuidados para HIV?

S4Q24BS4Q24B 1

0 = Não

1 = Sim

9 = Recusa responder

Q124. Durante o ano passado, o quão ativo você foi em lembrar ao seu cônjuge de tomar a medicação para HIV dele?

S4Q25BS4Q25B 1

1 = Muito ativo

2 = Ativo

3 = Razoavelmente ativo

4 = Não era ativo

9 = Recusa responder

Q125. Durante o ano passado, o que você fez para ajudar o seu cônjuge a lembrar de tomar a medicação para HIV?

Marque todos os que se aplicam.

S4Q25A2AS4Q25A2: O lembrou de tomar os antirretrovirais 1

0 = Não

1 = Sim

9 = Recusa responder

S4Q25A2BS4Q25A2: Foi mensalmente às consultas com ele 1

0 = Não

1 = Sim

9 = Recusa responder

S4Q25A2CS4Q25A2: Ofereceu suporte emocional para tomar a medicação 1
0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder

Q126. De forma geral, o quão satisfeito você está quanto ao suporte dado a você pelo seu cônjuge?
S4Q26S4Q26 1

1 = Muito satisfeito
2 = Um pouco satisfeito
3 = Um pouco insatisfeito
4 = Muito insatisfeito
9 = Recusa responder

Q127. Qual é o sexo (gênero) do seu último parceiro sexual?
S4Q27S4Q27 1

1 = Masculino
2 = Feminino

Q128. O seu último parceiro é mais novo, da mesma idade aproximadamente, ou mais velho que você?
S4Q28S4Q28 2

1 = Mais novo
2 = Aproximadamente da mesma idade
3 = Mais velho
8 = Não sei (desconheço)
9 = Recusa responder

Q129. Quantos anos mais velho do que você era seu último parceiro?
S4Q31AS4Q31A

0 - 150 = Varia
999 = Recusa responder

3

Q130. Quantos anos mais novo do que você era seu último parceiro?
S4Q31BS4Q31B

0 - 150 = Varia
999 = Recusa responder

3

Q131. Qual era a etnia do seu último parceiro?
S4Q32S4Q32 1

1 = Negra
2 = Asiática/Oriental
3 = Mulata/Parda
4 = Indígena
5 = Branca
6 = Outro
99 = Recusa responder

- Q132. Especifique a etnia do seu parceiro:**
S4Q32OS4Q32O 50
- Q133. Qual é o seu relacionamento com seu último parceiro?**
S4Q33S4Q33 1
- 1 = Marido/Esposa
 - 2 = Namorado(a)/noivo(a)
 - 3 = Amigo(a)
 - 4 = Conhecido(a)
 - 5 = Parente
 - 6 = Outro
 - 99 = Recusa responder
- Q134. Especifique o outro tipo de relacionamento que você tem com seu último parceiro:**
S4Q33OS4Q33O 50
- Q135. Quando foi a primeira vez que você teve relação sexual com seu último parceiro?**
S4Q35S4Q35 1
- 0 = 0-6 meses
 - 1 = 6-12 meses
 - 2 = Entre 1 e 2 anos
 - 3 = Entre 2 e 5 anos
 - 4 = Mais de 5 anos
 - 5 = Não sei
 - 8 = Recusa responder
 - 9 = Não se aplica
- Q136. Quando foi a última vez que você teve relação sexual com seu último parceiro?**
S4Q36S4Q36 1
- 0 = 0-6 meses
 - 1 = 6-12 meses
 - 2 = Entre 1 e 2 anos
 - 3 = Entre 2 e 5 anos
 - 4 = Mais de 5 anos
 - 5 = Não sei
 - 8 = Recusa responder
 - 9 = Não se aplica
- Q137. Nessa última relação vocês usaram camisinha?**
S4Q36AS4Q36A 1
- 0 = Não
 - 1 = Sim
 - 7 = Não sei

- Q138. Quando foi a última vez que você teve relação anal com seu último parceiro?**
S4Q40S4Q40 1
- 0 = 0-6 meses
 1 = 6-12 meses
 2 = Entre 1 e 2 anos
 3 = Entre 2 e 5 anos
 4 = Mais de 5 anos
 5 = Não sei
 8 = Recusa responder
 9 = Não se aplica
- Q139. Nessa última relação vocês usaram camisinha?**
S4Q40AS4Q40A 1
- 0 = Não
 1 = Sim
 7 = Não sei
- Q140. No último mês, por quantas noites você e seu último parceiro dormiram na mesma cama?**
S4Q38S4Q38 2
- 0 - 31 = Varia
 99 = Recusa responder
- Q141. Ao longo dos últimos 3 meses, quantas vezes você e o seu último parceiro praticaram sexo vaginal?**
S4Q400S4Q400 4
- 0 - 999 = Varia
 9999 = Recusa responder
 9998 = Não aplicável
- Q142. Desse número, em quantas vezes foi usada camisinha?**
S4Q400AS4Q40A 4
- 0 - 999 = Varia
 9999 = Recusa responder
- Q143. Ao longo dos últimos 3 meses, quantas vezes você e o seu último parceiro praticaram sexo anal?**
S4Q41S4Q41 4
- 0 - 999 = Varia
 9999 = Recusa responder
- Q144. Desse número, em quantas vezes foi usada camisinha?**
S4Q41AS4Q41A 4
- 0 - 999 = Varia
 9999 = Recusa responder

- Q145.** Nos últimos 3 meses, quantas vezes você praticou sexo anal passivo com o seu último parceiro?
S4Q42S4Q42 4
- 0 - 999 = Varia
9999 = Recusa responder
- Q146.** Desse número, em quantas vezes foi usada camisinha?
S4Q42AS4Q42A 4
- 0 - 999 = Varia
9999 = Recusa responder
- Q147.** Nos últimos 3 meses, quantas vezes você praticou sexo anal ativo com o seu último parceiro?
S4Q43S4Q43 4
- 0 - 999 = Varia
9999 = Recusa responder
- Q148.** Desse número, em quantas vezes foi usada camisinha?
S4Q43AS4Q43A 4
- 0 - 999 = Varia
9999 = Recusa responder
- Q149.** Nos últimos 12 meses, o seu último parceiro alguma vez lhe deu um tapa, bateu em você, chutou você, jogou objetos em você, ou fez outras ações para fisicamente machucar você?
S4Q45S4Q45 1
- 0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder
- Q150.** Na última vez que você e seu último parceiro fizeram sexo, você tinha bebido 3 ou mais doses de álcool (ex.: bebidas fermentadas, cerveja, vinho ou destilados) consecutivamente em poucas horas (ex.: 2-4 horas)?
S4Q47AS4Q47A 1
- 0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder
- Q151.** Na última vez que você e seu último parceiro fizeram sexo, você tinha bebido 5 ou mais doses de álcool (ex.: bebidas fermentadas, cerveja, vinho ou destilados) consecutivamente em poucas horas (ex.: 2-4 horas)?
S4Q47BS4Q47B 1
- 0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder

Q152. Na última vez que você e seu último parceiro fizeram sexo, você tinha usado alguma das substâncias abaixo?

Marque todos que se aplicam.

S4Q48AS4Q48: Maconha 1

0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder

S4Q48BS4Q48: Cocaína (pó, crack, injetáveis) 1

0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder

S4Q48CS4Q48: Heroína 1

0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder

S4Q48DS4Q48: Anfetaminas (speed) 1

0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder

S4Q48ES4Q48: Solventes orgânicos inaláveis ou cola 1

0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder

S4Q48FS4Q48: Outros 1

0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder

S4Q48GS4Q48: Nenhuma 1

0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder

Q153. Especifique as substâncias utilizadas:

S4Q48OS4Q48O 50

Q154. Seu último parceiro/cônjuge lhe falou o diagnóstico de HIV dele(a) antes de fazer sexo com você?

S4Q49S4Q49 1

0 = Não
1 = Sim
9 = Recusa responder

Q155. Qual é o diagnóstico de HIV de seu último parceiro/cônjuge?

S4Q50S4Q50 1

0 = Negativo

1 = Positivo

9 = Recusa responder

Q156. O seu último parceiro/cônjuge lhe disse que estava usando medicação para HIV (coquetel) prescrito por um médico?

S4Q51S4Q51 1

0 = Não

1 = Sim

8 = Não sei

9 = Recusa responder

Q157. Você disse ao seu último parceiro/cônjuge o seu diagnóstico de HIV antes de fazer sexo?

S4Q52S4Q52 1

0 = Não

1 = Sim

9 = Recusa responder

Q158. O que você falou para o seu último parceiro/cônjuge sobre o seu diagnóstico de HIV? Que você é:

S4Q53S4Q53 1

1 = Positivo

2 = Negativo

3 = Eu falei que não sabia

4 = Eu não lembro

9 = Recusa responder

Q159. Você está grávida?

S5Q1S5Q1 1

0 = Não

1 = Sim

7 = Não sei

Q160. Você teve filhos desde que você ou seu marido foi diagnosticado com HIV?

S5Q5S5Q5 1

0 = Não

1 = Sim

7 = Não sei

Q161. Quão importante é para você ter (mais) filhos?

S5Q6S5Q6 1

0 = Muito importante

1 = Importante

2 = Não é importante

3 = Não sei

9 = Não aplicável

Q162. Quão importante é para seu cônjuge ter (mais) filhos?

S5Q7S5Q7 1

- 0 = Muito importante
- 1 = Importante
- 2 = Não é importante
- 3 = Não sei
- 9 = Não aplicável

Q163. Quanto tempo você quer esperar para ter (mais) filhos? (Responda 0 se não quer esperar.)

S5Q7AS5Q7A

2

- 0 - 90 = (Anos)
- 99 = Não aplicável

Q164. Porque você não quer (mais) filhos?

S5Q7BS5Q7B1

- 0 = Não posso pagar por isso
- 1 = Tenho filhos o suficiente
- 2 = Minha família ou cônjuge/parceiro fixo são contra
- 3 = Minha saúde
- 4 = A saúde de meu cônjuge/parceiro fixo
- 5 = Outro
- 6 = Eu quero ter (mais) filhos
- 7 = Não sei

Q165. Por favor classifique qual efeito o HIV tem nas suas decisões de ter filhos?

S5Q8S5Q8 1

- 0 = Nenhum efeito, quero ter filhos independente de meu *status* ou do *status* de meu parceiro (de HIV+)
- 1 = Algum efeito. Eu vou revisar o meu estado de saúde com o meu médico antes de decidir
- 2 = Não quero ter (mais) filhos por causa de meu *status* ou do *status* do meu parceiro (HIV+)
- 3 = Não sei

Q166. Qual a probabilidade de você ter um/outra filho?

S5Q8AS5Q8A

1

- 0 = Muito provável
- 1 = Pouco provável
- 2 = Não acontecerá
- 7 = Não sei

Q167. Qual a razão de você achar isso?

S5Q8BS5Q8B1

0 = Estou fazendo planejamento familiar

1 = Não estou fazendo sexo

2 = Sou infértil

3 = Meu cônjuge/parceiro fixo não quer filhos

4 = Estou em tratamento

5 = Outro

7 = Não sei

Q168. Você está usando algum método contraceptivo?

S5Q9S5Q9 1

0 = Não

1 = Sim

7 = Não sei

Q169. Qual método de planejamento familiar você está atualmente usando?

S5Q10BS5Q10: Contraceptivo oral

1

0 = Não

1 = Sim

98 = Recusa responder

S5Q10CS5Q10: Contraceptivo injetável (como Depo-Provera)

1

0 = Não

1 = Sim

98 = Recusa responder

S5Q10DS5Q10: Implante subcutâneo de anticoncepcional

1

0 = Não

1 = Sim

98 = Recusa responder

S5Q10ES5Q10: Anel vaginal

1

0 = Não

1 = Sim

98 = Recusa responder

S5Q10FS5Q10: Diafragma

1

0 = Não

1 = Sim

98 = Recusa responder

S5Q10HS5Q10: DIU

1

0 = Não

1 = Sim

98 = Recusa responder

	<i>S5Q10IS5Q10</i> : Métodos naturais (coito interrompido e tabelinha)	1
	0 = Não	
	1 = Sim	
	98 = Recusa responder	
	<i>S5Q10JS5Q10</i> : Camisinha masculina	1
	0 = Não	
	1 = Sim	
	98 = Recusa responder	
	<i>S5Q10KS5Q10</i> : Camisinha Feminina	1
	0 = Não	
	1 = Sim	
	98 = Recusa responder	
	<i>S5Q10LS5Q10</i> : Espermicida	1
	0 = Não	
	1 = Sim	
	98 = Recusa responder	
	<i>S5Q10MS5Q10</i> : Esterilização cirúrgica (ligadura de trompas)	1
	0 = Não	
	1 = Sim	
	98 = Recusa responder	
	<i>S5Q10OS5Q10</i> : Outro	1
	0 = Não	
	1 = Sim	
	98 = Recusa responder	
Q170.	Indique o outro método contraceptivo que você utiliza nas suas relações:	
	<i>S5Q10OIS5Q10O1</i>	50
Q171.	O seu médico/enfermeiro falou com você sobre gravidez?	
	<i>S5Q11S5Q11 1</i>	
	0 = Não	
	1 = Sim	
	7 = Não sei	
Q172.	O que ele falou sobre a gravidez e o HIV?	
	<i>S5Q12AS5Q12</i> : Pessoas com HIV não devem ter filhos	1
	0 = Não	
	1 = Sim	
	<i>S5Q12BS5Q12</i> : Pessoas com HIV podem ter filhos quando quiserem	1
	0 = Não	
	1 = Sim	

- S5Q12CS5Q12*: Pessoas com HIV devem usar camisinha sempre 1
0 = Não
1 = Sim
- S5Q12DS5Q12*: Usar camisinha e um método de planejamento familiar 1
0 = Não
1 = Sim
- S5Q12ES5Q12*: Esperar para tentar engravidar quando a carga viral estiver baixa 1
0 = Não
1 = Sim
- S5Q12FS5Q12*: Só ter relações sem camisinha quando estiver ovulando 1
0 = Não
1 = Sim
- S5Q12GS5Q12*: Formas de reduzir o risco de infectar outros, incluindo seus filhos 1
0 = Não
1 = Sim
- S5Q12HS5Q12*: Outro 1
0 = Não
1 = Sim
- Q173. Especificar**
S5Q12IS5Q12I 20
- Q174. Você tentou engravidar/ter um filho nos últimos 12 meses e não conseguiu?**
S5Q13S5Q13 1
0 = Não
1 = Sim
- Q175. Você já teve alguma consulta médica para ajudar a ter (mais) filhos?**
S5Q13AS5Q13A 1
0 = Não
1 = Sim
- Q176. Se uma mulher tem HIV e não tem filhos, não há problemas dela ter um filho.**
S5Q14S5Q14 1
0 = Concordo
1 = Sou indiferente
2 = Discordo
- Q177. Se uma mulher tem HIV e dá à luz uma criança com HIV, não há problemas dela ter um outro filho.**
S5Q15S5Q15 1
0 = Concordo
1 = Sou indiferente
2 = Discordo

- Q178.** Se uma mulher tem HIV e tem filhos, ela não pode cuidar adequadamente das crianças já nascidas e que podem vir a nascer.
S5Q16S5Q16 1
- 0 = Concordo
1 = Sou indiferente
2 = Discordo
- Q179.** Se uma mulher tem HIV e quer ter filhos, ela deve ser capaz de ter a criança.
S5Q17S5Q17 1
- 0 = Concordo
1 = Sou indiferente
2 = Discordo
- Q180.** Se eu souber que uma mulher com HIV quer engravidar, eu pensaria mal dela.
S5Q18S5Q18 1
- 0 = Concordo
1 = Sou indiferente
2 = Discordo
- Q181.** Gravidez com quem tem HIV não é um problema devido à medicina, eles podem ter filhos sem o vírus.
S5Q19S5Q19 1
- 0 = Concordo
1 = Sou indiferente
2 = Discordo
- Q182.** Você acha que, se uma mulher tem HIV e fica grávida, isso será mais prejudicial para a saúde dela, menos prejudicial ou não há diferença quanto a uma mulher que não tem o HIV?
S5Q20S5Q20 1
- 0 = Mais
1 = Menos
2 = Nenhuma diferença
- Q183.** Você acha que, se uma mulher com HIV usar método contraceptivo, isso será mais prejudicial à saúde dela, menos prejudicial ou não há diferença quanto a uma mulher que não tem HIV?
S5Q21S5Q21 1
- 0 = Mais
1 = Menos
2 = Nenhuma diferença
7 = Não sei
- Q184.** Quantos tipos diferentes de medicação para HIV você toma?
S6Q1S6Q1 3
- 0 - 99 = Varia
999 = Recusa responder

Q185. Pensando sobre o último ano mais ou menos, como você classificaria a sua adesão ao tratamento para HIV, considerando o quanto você deveria ter tomado?

S6Q2S6Q2 1

- 1 = Muito pouco
- 2 = Pouco
- 3 = Regular
- 4 = Bom
- 5 = Muito bom
- 6 = Excelente
- 9 = Recusa responder

Q186. Agora, pense nos últimos 30 dias, como você classifica a sua adesão ao tratamento para HIV?

S6Q3S6Q3 1

- 1 = Melhor que normalmente
- 2 = Pior que normalmente
- 3 = O mesmo que normalmente
- 9 = Recusa responder

Q187. Nos últimos 30 dias, em quantos dias você perdeu pelo menos uma dose da sua medicação para o HIV?

S6Q4S6Q4 2

- 0 - 30 = Varia
- 99 = Recusa responder

Q188. Nos últimos 30 dias, com que frequência você tomou sua medicação para o HIV como você deveria?

S6Q6S6Q6 1

- 1 = Nunca
- 2 = Raramente
- 3 = Algumas vezes
- 4 = Frequentemente
- 5 = Quase sempre
- 6 = Sempre
- 9 = Recusa responder

Q189. Tomo meus medicamentos para impedir que meu parceiro seja infectado.

S6Q16S6Q16 1

- 0 = Discordo completamente
- 1 = Discordo
- 2 = Não concordo, nem concordo
- 3 = Concordo
- 4 = Concordo completamente

12.2 Anexo B – Formulário de coleta de dados

NÚMERO DO REGISTRO DO PACIENTE [] [] [] [] [] [] [] [] [] []		DATA DE VISITA ____/____/____	
NÚMERO DO PID CASAL – ÍNDICE: [1] [] [] [] CASAL – PARCEIRO: [2] [] [] [] SOLTEIRO – ÍNDICE: [3] [] [] []			
NOME			
DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____		03_DTNASC []/[]/[]	
IDADE: []		04_IDADE []	
ESCOLARIDADE (anos) []		05_ESCOLAR []	
SEXO Feminino [1] Masculino [2]		06_SEXO []	
RAÇA/COR [1] Branca [2] Negra [3] Mulata [4] Oriental [5] Indígena [6] Outra: _____		07_RAÇA []	
ESTADO CIVIL [1] Casada ou vive com o parceiro [2] Solteira [3] Separada/divorciada [4] Viúva		08_ESTCIVIL []	
PROCEDÊNCIA (CIDADE ONDE MORA) _____		09_PROCED []	
DATA DO PRIMEIRO ANTI-HIV REAGENTE: ____/____/____		10_DTHIVREAG []/[]/[]	
USO DE DROGAS INJETÁVEIS? [1] SIM [2] NÃO [3] USO NO PASSADO		11_UDI []	
MULHER – ESTÁ GRAVIDA? [1] SIM [2] NÃO [3] NA		12_GRAV []	
GESTAÇÃO PRÉVIA [1] SIM [2] NÃO [3] NA NÚMERO DE GESTAÇÕES PRÉVIAS []		13_NGEST [] []	
OUTRAS DSTs [1] Sífilis [2] Herpes [3] Cond./HPV [4] Hepatite B [5] Clamídia [6] Gonorreia [7] Hepatite C [8] Gardnerella [9] Candida [10] Tricomonas [11] Outra		14_DST [] [] []	
DATA INÍCIO ANTIRRETROVIRAIS (1º ESQUEMA) ____/____/____		15_DTARV []/[]/[]	
ESQUEMA ANTIRRETROVIRAL ATUAL			
ANÁLOGOS NUCLEOSÍDEOS [1] ABC [2] DDI [3] 3TC/FTC [4] D4T [5] TDF [6] AZT [7] AZT/3TC		16_ARVAN []	
NÃOANÁLOGOS NUCLEOSÍDEOS [1] EFV [2] ETR [3] NVP		17_ARVNN []	
INIBIDORES PROTEASE [1] ATV [2] ATV/R [3] DRV/R [4] FPV [5] FPV/R [6] LPV/R [7] NFV [8] NFV [9] SQV/R [10] TPV/R [11] RTG [12] _____		18_ARVIP [] []	
NÚMERO DE ESQUEMAS ANTIRRETROVIRAIS UTILIZADOS (INCLUINDO O ATUAL) [1] [2] [3] [4] [5] [6]		19_NTARV []	
MOTIVO DA TROCA TERAPÊUTICA [1] Falha [2] Má adesão [3] Evento adverso [4] Outro: _____		20_TROCA []	
CARGA VIRAL DA VISITA [] cópias/mL		21_CV []	
CD4 DA VISITA []		22_CD4 []	
MULHER – RESULTADO DE TESTE RSID/ESPERMA: [1] Positivo [2] Negativo [3] Não realizado		23_RSID []	
HISTÓRIA (DIAGNÓSTICO/TRANSMISSÃO/HISTÓRIA SEXUAL/USO DE ANTIRRETROVIRAIS)			

Nome Índice	Data Nascimento ____/____/____	Registro
Nome Parceiro ou <input type="checkbox"/> NA	Data Nascimento ____/____/____	Registro
PROCEDIMENTO	PROFISSIONAL	
<input type="checkbox"/> Teste rápido Parceiro ou <input type="checkbox"/> NA Resultado: <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Indeterminado	Rubrica: _____ Data: ____/____/____ Comentários: _____	
<input type="checkbox"/> Obtenção TCLE Casal ou Solteiro	Rubrica: _____ Data: ____/____/____ Comentários: _____	
<input type="checkbox"/> Coleta CD4/CV/Exames/Papel Filtro – Índice HIV+	Rubrica: _____ Data: ____/____/____ Comentários: _____	
<input type="checkbox"/> Coleta Exames – Parceiro HIV- <input type="checkbox"/> NA	Rubrica: _____ Data: ____/____/____ Comentários: _____	
<input type="checkbox"/> Coleta Swab Vaginal para PCR HIV – ♀ Índice HIV+ <input type="checkbox"/> NA <u>Atenção: esta amostra deverá ser enviada para laboratório – Freezer -70°C</u>	Rubrica: _____ Data: ____/____/____ Comentários: _____	
<input type="checkbox"/> Coleta Swab Vaginal para RSID – ♀ Índice HIV+ / ou Parceira HIV - ou <input type="checkbox"/> NA Resultado: <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Indeterminado <input type="checkbox"/> Não realizado: _____	Rubrica: _____ Data: ____/____/____ Comentários: _____	
<input type="checkbox"/> Corte cabelo Índice +	Rubrica: _____ Data: ____/____/____ Comentários: _____	
<input type="checkbox"/> ACASI – Casal/Solteiro	Rubrica: _____ Data: ____/____/____ Comentários: _____	
<input type="checkbox"/> Consulta Casal + verificação resultados exames	Rubrica: _____ Data: ____/____/____ Comentários: _____	

12.4 Anexo D – Aprovação do CEP e TCLE

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA — CEP/GHC

O Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição (CEP/GHC), que é reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS desde 31/10/1997, pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0001105), pelo FWA - Federalwide Assurance (FWA 00000378), em 4 de fevereiro de 2016, reavaliou o seguinte projeto de pesquisa:

Projeto: 15113**Versão do Projeto:****Versão do TCLE:****Pesquisadores:**

RITA DE CÁSSIA ALVES LIRA

KELIN ROBERTA ZABTOSKI

MARINEIDE GONÇALVES DE MELO

BRENO RIEGEL SANTOS

Título: TRIPAIIII – “Tecnologias inovadoras para identificação de comportamentos de risco para o HIV e adesão ao tratamento antirretroviral em casais sorodiscordantes para o HIV”

Documentação:

Aprovados Aspectos Metodológicos:

Aprovados Aspectos Éticos:

Aprovados

Parecer final: Este projeto, bem como os documentos adicionais incluindo o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (se aplicável), por estar de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais especialmente as Resoluções 466/12 e complementares do Conselho Nacional de Saúde, obteve o parecer de APROVADO, neste CEP.

Considerações Finais: Toda e qualquer alteração do projeto deverá ser comunicada imediatamente ao CEP/GHC, bem como os Eventos Adversos ocorridos. O Pesquisador responsável compromete-se a encaminhar, dentro dos prazos estipulados, o(s) relatório(s) parcial(ais) e/ou final ao Comitê de Ética em Pesquisa do GHC e o Centro de Resultados onde foi desenvolvida a pesquisa.



Porto Alegre, 04 de fevereiro de 2016.

ANIEL DEMÉTRIO FAUSTINO DA SILVA
Coordenador-geral do CEP-GHC

O Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição (CEP/GHC), que é reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS desde 31/10/1997, pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0001105) e pelo FWA - Federalwide Assurance (FWA 00000378), em 17 agosto de 2016, avaliou a emenda ao projeto referente ao seguinte estudo:

Projeto: 13010

Versão do Projeto:

Versão do TCLE:

Pesquisadores:

RITA DE CÁSSIA ALVES LIRA KELIN ROBERTA ZABTOSKI EDUARDO SPRINZ

MARINEIDE GONÇALVES DE MELO

BRENO RIEGEL SANTOS

Título: TRIPAI III – Estudo de extensão para acompanhamento de casais sorodiscordantes

Documentação: Aprovada

Aspectos Metodológicos:

Adequados Aspectos Éticos:

Adequados

Parecer final: Esta emenda ao projeto de pesquisa, bem como o(s) Termo(s) de Consentimento Livre e Esclarecido (se aplicável), por estar de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais e complementares do Conselho Nacional de Saúde, especialmente a Resolução 466/12, obteve o parecer de APROVADO(S) neste CEP.

O Pesquisador responsável deve encaminhar dentro dos prazos estipulados, o(s) relatório(s) parcial(ais) e/ou final ao Comitê de ética em Pesquisa do GHC e o Centro de Resultados onde foi desenvolvida a pesquisa.

Porto Alegre, 17 de agosto de 2016.

ROSA MARIA LEVANDOVSKI

Coordenadora adjunta do CEP-GHC



University of California Los Angeles 11000 Kinross Avenue, Suite 211 Los Angeles, CA 90095-1694

<http://ohrpp.research.ucla.edu>

GC-IRB: (310) 825-7122

M-IRB: (310) 825-5344

APPROVAL NOTICE

DATE:	7/1/2015
TO:	KARIN NIELSEN PEDIATRICS-ADMINISTRATION
FROM:	DANIEL CLEMENS, MD, PhD Chair, MIRB1
RE:	IRB#14-001020-CR-00001 2015 Review for IRB#14-001020 Innovative technology for identification of HIV-risk behaviors and antiretroviral adherence in HIV- serodiscordant couples in Porto Alegre, Brazil. Version: Version 1.0

The UCLA Institutional Review Board (UCLA IRB) has approved the submission listed below. UCLA's Federalwide Assurance (FWA) with Department of Health and Human Services is FWA00004642.

Submission and Review Information

Type of Submission	Continuing Review
Type of Review	Expedited Review
Approval Date for this Submission	7/1/2015
Expiration Date of the Study	6/30/2016
Funding Source(s)	1) Other: AIDS Institute and Center for AIDS Research with funding from the U.S.National Institutes of Health. Brazil funding from local Hospital fundingsource. <i>Grant PI:</i> KARIN NIELSEN <i>Grant Title:</i> Innovative technology for identification of HIV-risk behaviors and antiretroviral adherence in HIV-serodiscordant couples

Grant Number: AI28697 UCLA AIDS
Institute and Center for AIDS Research

Regulatory Determinations

- The UCLA IRB determined that the research meets the requirements for expedited review per 45 CFR 46.110 category 5.
- The IRB determined that no separate consent or consent waiver determination is necessary, as the proposed procedures are within the scope of the consent form used with subjects enrolling at the Brazil site.

Important Note: Approval by the Institutional Review Board does not, in and of itself, constitute approval for the implementation of this research. Other UCLA clearances and approvals or other external agency or collaborating institutional approvals may be required before study activities are initiated. Research undertaken in conjunction with outside entities, such as drug or device companies, are typically contractual in nature and require an agreement between the University and the entity.

General Conditions of Approval

As indicated in the PI Assurances as part of the IRB requirements for approval, the PI has ultimate responsibility for the conduct of the study, the ethical performance of the project, the protection of the rights and welfare of human subjects, and strict adherence to any stipulations imposed by the IRB.

The PI and study team will comply with all UCLA policies and procedures, as well as with all applicable Federal, State, and local laws regarding the protection of human subjects in research, including, but not limited to, the following:

- Ensuring that the personnel performing the project are qualified, appropriately trained, and will adhere to the provisions of the approved protocol,
- Implementing no changes in the approved protocol or consent process or documents without prior IRB approval (except in an emergency, if necessary to safeguard the well-being of human subjects and then notifying the IRB as soon as possible afterwards),
- Obtaining the legally effective informed consent from human subjects of their legally responsible representative, and using only the currently approved consent process and stamped consent documents, as appropriate, with human subjects,
- Reporting serious or unexpected adverse events as well as protocol violations or other incidents related to the protocol to the IRB according to the OHRPP reporting requirements.
- Assuring that adequate resources to protect research participants (i.e., personnel, funding, time, equipment and space) are in place before implementing the research project, and that the research will stop if adequate resources become unavailable.
- Arranging for a co-investigator to assume direct responsibility of the study if the PI will be unavailable to direct this research personally, for example, when on sabbatical leave or vacation or other absences. Either this person is named as co-investigator in this application, or advising IRB via webIRB in advance of such arrangements.



HOSPITAL N. S. DA CONCEIÇÃO S.A.
Av. Francisco Teles, 593
CEP: 91350-235 - Porto Alegre - RS
Fone: 3361.2000
CNPJ: 02.787.126/0001-20

HOSPITAL DA CRIANÇA CONCEIÇÃO
Unidade Pediátrica do Hospital Nossa
Senhora do Conceição S.A. I

HOSPITAL CRISTO REDENTOR S.A.
Rua Domingos Prudente, 70
CEP: 91043-006 - Porto Alegre - RS
Fone: 3329.4188
CNPJ: 02.787.126/0001-76

HOSPITAL FEMINA S.A.
Rua Mostardas, 17
CEP: 91433-001 - Porto Alegre - RS
Fone: 3334.5280
CNPJ: 05.690.334/0001-43



Vinculados ao Ministério da Saúde - Decreto nº 99.244/90

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/GHC

O Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição (CEP/GHC), que é reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS desde 31/10/1997, pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0001105) e pelo FWA - Federalwide Assurance (FWA 00000378), em 04 de fevereiro de 2016, reavaliou o seguinte projeto de pesquisa:

Projeto: 15113

Versão do Projeto:

Versão do TCLE:

Pesquisadores:

RITA DE CÁSSIA ALVES LIRA
KELIN ROBERTA ZABTOSKI
MARINEIDE GONÇALVES DE MELO
BRENO RIEGEL SANTOS

Título: TRIPAI III - "Tecnologias inovadoras para identificação de comportamentos de risco para o HIV e adesão ao tratamento antirretroviral em casais sorodiscordantes para o HIV".

Documentação: Aprovados
Aspectos Metodológicos: Aprovados
Aspectos Éticos: Aprovados

Parecer final: Este projeto, bem como os documentos adicionais incluindo o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (se aplicável), por estar de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais especialmente as Resoluções 466/12 e complementares do Conselho Nacional de Saúde, obteve o parecer de APROVADO, neste CEP.

Considerações Finais: Toda e qualquer alteração do projeto, deverá ser comunicada imediatamente ao CEP/GHC, bem como os Eventos Adversos ocorridos. O Pesquisador responsável compromete-se a encaminhar dentro dos prazos estipulados, o(s) relatório(s) parcial(ais) e/ou final ao Comitê de ética em Pesquisa do GHC e o Centro de Resultados onde foi desenvolvida a pesquisa.

Porto Alegre, 04 de fevereiro de 2016.

DANIEL DEMÉTRIO FAUSTINO DA SILVA
Coordenador-geral do CEP-GHC



HOSPITAL N. S. DA CONCEIÇÃO S.A.
Av. Francisco Trevis, 536
CEP 91350-000 - Porto Alegre - RS
Fone: 3387 2090
CNPJ: 02.787.118/0001-20

HOSPITAL DA CRIANÇA CONCEIÇÃO
(Unidade Prê-hospitalar do Hospital Nossa
Senhora da Conceição S.A.)

HOSPITAL CRISTO REDENTOR S.A.
Rua Domingos Rêgo, 23
CEP 91640-000 - Porto Alegre - RS
Fone: 3387 4100
CNPJ: 02.787.126/0001-70

HOSPITAL FÊMINEA S.A.
Rua Mostardas, 17
CEP 91430-000 - Porto Alegre - RS
Fone: 3314 5210
CNPJ: 02.683.134/0001-03



Vinculados ao Ministério da Saúde - Decreto nº 99.244/98

O Comitê de Ética em Pesquisa do denominado Grupo Hospitalar Conceição (composto pelo Hospital Nossa Senhora da Conceição, Hospital Cristo Redentor e Hospital Fêmeina), que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institucional Review Board (IRB00001105), em 04 de fevereiro de 2016, reavaliou o(s) documento(s) adicional(is) referente(s) ao seguinte estudo:

Projeto: 15113

Pesquisador Responsável

BRENO RIEGEL SANTOS

Título: TRIPAI III - "Tecnologias inovadoras para identificação de comportamentos de risco para o HIV e adesão ao tratamento antirretroviral em casais sorodiscordantes para o HIV".

	Data da Versão:
PROJETO DE PESQUISA: VERSÃO 2.0	20/08/2015
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - PARTICIPANTE ÍNDICE - CASAL SORODISCORDANTE: VERSÃO 2.0 DE 20/08/2015 E MODIFICADA EM 09/11/2015	09/11/2015
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO - PARTICIPANTE PARCEIRO - CASAL SORODISCORDANTE: VERSÃO 2.0 DE 20/08/2015 E MODIFICADA EM 09/11/2015	09/11/2015
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO - PARTICIPANTE ÍNDICE (SEM PARCEIRO FIXO): VERSÃO 2.0 DE 20/08/2015 E MODIFICADA EM 09/11/2015	09/11/2015
QUESTIONÁRIO (CODEBOOK)	09/12/2014

O(s) documento(s) supracitado(s), por estar(em) de acordo com as Diretrizes e Normas Nacionais e Internacionais do Conselho Nacional de Saúde, especialmente a Resolução 466/12, recebeu parecer de APROVADO(S) neste CEP.

Porto Alegre, 04 de fevereiro de 2016.

DANIEL DEMÉTRIO FAUSTINO DA SILVA
Coordenador-geral do CEP-GHC

TRIPAI III - Versão 2.0 de 20 de agosto de 2015
 TCLE Participante Índice/Casal - Versão 2.0 de 20 de agosto de 2015, modificada em 09 de novembro de 2015



GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO



HOSPITAL N. S. DA CONCEIÇÃO S.A. (Matriz) CNPJ 02.787.118/0001-20 - Av. Francisco Trein, 595 F. 33572000 - Porto Alegre - RS - CEP 91350-200
 Filiais: Hospital Fémina - Hospital Cristo Redentor - Hospital Conceição Conceição, Unidade de Pronto Atendimento Zona Norte/Moysa Bider, Unidade de Saúde Santíssima Trindade
 Unidade de Saúde Parque das Néves, Unidade de Saúde Nossa Senhora Aparecida, Unidade de Saúde Jardim Leopoldina, Unidade de Saúde Floresta, Unidade de Saúde Centro Prodentária, Unidade
 de Saúde Costa e Silva, Unidade de Saúde CENEMA, Unidade de Saúde Barão de Bagé, Centro de Educação, Tecnologia e Pesquisa em Saúde - CETPS, Centro de Atenção Psicossocial - Infância
 Unidade de Saúde SEBO, Centro de Atenção Psicossocial II - Adulto, Unidade de Saúde Conceição, Unidade de Saúde Jardim Itá e Centro de Atenção Psicossocial III - Atend. Drogas
 Inscrição no Ministério da Saúde - Decreto 9626/99

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Participante Índice – Casal Sorodiscordante

TRIPAI III – Tecnologias inovadoras para identificação de comportamentos de risco para o HIV e adesão ao tratamento antirretroviral em casais sorodiscordantes para o HIV

INTRODUÇÃO

Você está sendo convidado a participar deste estudo por estar infectado com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o agente causador da AIDS, ter pelo menos 18 anos de idade e estar em uso de antirretrovirais há pelo menos 3 meses atualmente e possui um parceiro sexual fixo não infectado pelo HIV há pelo menos 3 meses. Este estudo está sendo conduzido pelo Serviço de Infectologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Porto Alegre, RS em parceria com a Universidade da Califórnia de Los Angeles (UCLA) nos Estados Unidos. O médico responsável pelo estudo neste centro é **Dr. Breno Riegel Santos**. Antes de você decidir se deseja participar do estudo, queremos oferecer mais informações sobre o estudo.

Este documento é chamado termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), pois seu consentimento só é válido se for dado após ter sido plenamente esclarecido sobre todos os aspectos relevantes do estudo bem como os riscos e benefícios que ele pode proporcionar. A equipe do estudo discutirá as informações com você. Você deve ficar totalmente à vontade para fazer perguntas sobre o estudo, a qualquer momento. Se concordar em participar deste estudo, você precisará assinar este termo de consentimento em duas vias. Você receberá uma via deste documento e outra a via ficará no centro de pesquisa.

POR QUE O ESTUDO ESTÁ SENDO REALIZADO?

Este estudo está sendo realizado para coletar informações sobre o comportamento sexual e de adesão a terapia antirretroviral em casais sorodiscordantes (indivíduo infectado pelo HIV e seu parceiro não infectado pelo HIV) e indivíduos de indivíduos infectados por HIV sem parceiro fixo e que esteja em uso de antirretroviral. O propósito desse estudo é avaliar possíveis estratégias na prevenção da transmissão do HIV em casais sorodiscordantes e na adesão ao tratamento antirretroviral.

O QUE EU TEREI QUE FAZER SE PARTICIPAR DO ESTUDO?

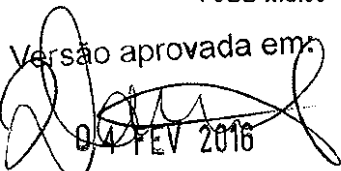
Você tem um parceiro sexual fixo que não tem HIV (mais que 3 meses), portanto precisará estar disposto a discutir sobre o seu diagnóstico de HIV com esse parceiro e este parceiro estar disposto a participar do estudo. Se concordar em participar deste estudo, você será solicitado a comparecer à clínica pelo menos uma vez. Se estiver interessado, nós verificaremos se você atende às condições para participação:

- Pediremos o seu histórico médico, incluindo perguntas sobre saúde e sintomas, medicamentos e doenças que você já teve e informações de contato (tais como: nome completo, endereço residencial, número telefônico, número de celular, email) de você, para que eles possam entrar em contato com você ao longo do curso do estudo para obter quaisquer esclarecimentos, inclusive para que retorne a clínica para informá-lo sobre os resultados de seus exames.

Rubrica voluntário: _____

Estudo TRIPAI 3
 TCLE Índice - Casal

Rubrica pesquisador: _____

Versão aprovada em:

 04 FEV 2016

TRIPAI III - Versão 2.0 de 20 de agosto de 2015

TCLE Participante Índice/Casal - Versão 2.0 de 20 de agosto de 2015, modificada em 09 de novembro de 2015

- Pediremos que você complete um questionário usando um dispositivo portátil, com fones de ouvido, que fará perguntas sobre você, as substâncias que você usa, suas práticas sexuais e sobre seus parceiros sexuais. Cada questão será exibida na tela do dispositivo móvel e lida em voz alta para você. Depois de você ter escutado a cada pergunta, você será solicitado a escolher uma resposta na tela ou a dar entrada com uma resposta, usando um teclado presente a tela. O tempo total para completar essa pesquisa será de aproximadamente 30 a 45 minutos.
- Avaliaremos também seus exames de carga viral, contagem de células CD4 e bioquímica que são rotineiramente solicitados para pacientes infectados por HIV durante suas visitas clínicas. Se clinicamente indicado, o médico do estudo poderá solicitar um exame chamado genotipagem que irá avaliar a resistência ao antirretrovirais. Avaliaremos também os resultados de exames para Doenças Sexualmente Transmissíveis - DSTs (isto é, sífilis, gonorreia e Clamídia), conforme rotina do serviço. Estes testes laboratoriais são rotineiramente realizados como parte da prática clínica do Ambulatório de Infectologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, não haverá nenhum custo extra associado a obtenção desses dados que serão extraídos de seu prontuário médico.
- Coletaremos amostras de cabelo de você para avaliar a quantidade de medicação antirretroviral em seu cabelo, pois a análise fornecerá uma melhor ideia da quantidade e por quanto tempo esta medicação permanece no organismo. Cortaremos cerca de 20 fios de cabelo, da parte de trás da sua cabeça. Esta quantidade de cabelo não deverá modificar o seu estilo de cabelo ou o crescimento normal do seu cabelo. Seres humanos, em geral, perdem cerca de 100 fios de cabelo de suas cabeças, por dia, sem nem perceber, normalmente. Essa coleta da amostra de cabelo é voluntária. Será solicitado a você para assinar ou fazer sua marca nesse formulário para indicar se você concorda em ter seu cabelo coletado. As amostras de cabelo serão enviadas para a **Universidade da Califórnia de Los Angeles (UCLA) nos Estados Unidos** para serem analisadas. Uma vez que a análise para medicação para HIV for completa, todas as amostras de cabelo que restarem serão destruídas.
- Coletaremos cerca de 5 gotas de sangue de seu dedo, após ser perfurado com uma lanceta, ou utilizaremos uma pequena quantidade de sangue adicional da coleta de seus exames de rotina. Esta amostra será enviada para a **Universidade da Califórnia de Los Angeles (UCLA) nos Estados Unidos** para análise de presença de álcool e carga viral para HIV.
- Se você for mulher, pediremos que você colete sua secreção vaginal com um cotonete, em um ambiente privado, para verificar se você fez sexo vaginal recentemente sem camisinha, esta amostra será testada para presença de esperma. A testagem para a presença de esperma em sua secreção vaginal, será feita na clínica pelo enfermeiro de estudo, que lhe dará orientação de como você deverá coletar a secreção. Parte dessa amostra será enviada para a **Universidade da Califórnia de Los Angeles (UCLA) nos Estados Unidos** para avaliar a quantidade de carga viral para HIV.
- Assim que estiverem disponíveis, você receberá os resultados desses testes.

Estudo TRIPAI 3
TCLE Índice - Casal

Rubrica voluntário: _____

versão aprovada em:

Rubrica pesquisador: _____

04 FEV 2015

Página 2 de 5

POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS:

- (1) Possível constrangimento durante as entrevistas
- (2) Os possíveis riscos de conversar sobre HIV com o seu parceiro, bem como ficar sabendo a sua sorologia. Riscos incluem abandono, abuso físico e emocional, preconceito, ansiedade e estresse. Os melhores indicadores de violência incluem um histórico de violência no relacionamento e uma história pregressa de alcoolismo. Se existirem quaisquer preocupações em relação a isso, por favor, nos informe agora.
- (3) Você pode se sentir desconfortável, tonto ou até desmaiar quando o seu sangue for retirado. Vermelhidão, dor, inchaço, ou uma infecção podem ocorrer no local onde foi inserido a agulha em seu braço
- (4) Se você for mulher, você pode sentir desconforto com a inserção de "swabs" vaginais
- (5) Existe um reduzido risco associado com a coleta das amostras de cabelo. Contudo, você pode sentir dor, desconforto ou constrangimento se um funcionário do estudo, acidentalmente, corte sua pele ou modifique seu estilo de cabelo enquanto estiver coletando a amostra de cabelo.

QUANTAS PESSOAS PARTICIPARÃO DO ESTUDO?

Cerca de 200 casais sorodiscordantes e 100 solteiros participarão do estudo.

POSSÍVEIS BENEFÍCIOS AO SUJEITO E/OU À SOCIEDADE:

Saber a sua própria sorologia e a do seu parceiro permite que vocês tomem decisões informadas sobre cuidados médicos. Tal informação pode minimizar os seus riscos de contrair HIV (através de medidas preventivas, como, por exemplo, o uso de preservativo). Esse estudo irá ajudar os pesquisadores a aprenderem mais sobre comportamentos praticados entre casais sorodiscordantes que possam ter impacto no risco de transmissão e aquisição de HIV e na adesão ao tratamento antirretroviral. Esperamos que essa informação possa ajudar nos tratamentos de futuros pacientes infectados com HIV e na prevenção da transmissão de HIV para os seus parceiros sexuais não infectados.

CONFIDENCIALIDADE:

As suas informações pessoais serão mantidas sob sigilo. Os dados coletados ficarão anônimos através de um código que será mantido em posse da equipe do estudo. As publicações deste estudo não usarão o seu nome, nem o identificarão pessoalmente.

QUAIS SÃO OS CUSTOS ENVOLVIDOS?

Não há custos para você para participar deste estudo.

RECEBEREI ALGUM PAGAMENTO?

Você não receberá nenhum tipo de pagamento por participar deste estudo. Ficam garantidos pelo centro de pesquisa o custo ou ressarcimento do gasto com transporte e refeições em quantidade suficiente para permitir que você não gaste nada comparecendo às consultas. A ajuda de custo será de até R\$30,00 para o reembolso de custos com transporte e alimentação para suas visitas ao centro da pesquisa.

Estudo TRIPAI 3
TCLE Índice - Casal

Versão aprovada em:

04 FEB 2016

Rubrica voluntário:

Rubrica pesquisador:

TRIPAI III - Versão 2.0 de 20 de agosto de 2015
 TCLE Participante Índice/Casal - Versão 2.0 de 20 de agosto de 2015, modificada em 09 de novembro de 2015

PARTICIPAÇÃO E RETIRADA DO CONSENTIMENTO:

Sua participação é voluntária. A decisão de participar ou não deste estudo é inteiramente sua. Caso você aceite participar e mais tarde mude de ideia, poderá se retirar a qualquer momento, sem sofrer nenhuma consequência. **Por se tratar de um estudo observacional, não haverá danos decorrentes do mesmo a sua saúde.**

IDENTIFICAÇÃO DOS INVESTIGADORES:

Caso tenha alguma dúvida sobre a pesquisa, por favor, entre em contato com:

Hospital Nossa Senhora da Conceição Dra Marineide Melo Telefone: (51) 3357 2126 Av. Francisco Trein, 596 – 4º andar bloco A Porto Alegre, RS
--

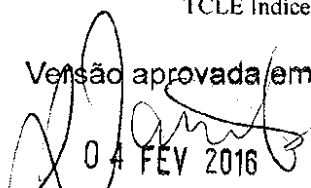
DIREITOS DOS SUJEITOS DE PESQUISA:

Você pode retirar o seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar sem sofrer qualquer tipo de pena. A sua participação neste estudo não compromete os seus direitos legais. Se você tiver alguma dúvida sobre os seus direitos como sujeito de pesquisa, entre em contato com:

Hospital Nossa Senhora da Conceição Daniel Demétrio Faustino da Silva Coordenador Geral do Comitê de Ética em Pesquisa do GHC Telefone: (51) 3357 2407 Av. Francisco Trein, 596 – 3º andar bloco H, sala 11 Horário de atendimento: 9 às 12h e das 14:30 às 17h Porto Alegre, RS
--

Estudo TRIPAI 3
 TCLE Índice - Casal

Versão aprovada em:


 04 FEV 2016

Rubrica voluntário:

Rubrica pesquisador:

TCLE Participante Índice/Casal - Versão 2.0 de 20 de agosto de 2015, modificada em 09 de novembro de 2015
CONSENTIMENTO PARA COLETA DE CABELO:

Por favor, leia cuidadosamente as declarações abaixo e pense sobre sua decisão. Não importa o que você decida, isso não afetará sua participação neste estudo ou no seu cuidado médico. Por favor, coloque suas iniciais ou marque sua escolha abaixo.

Eu concordo em permitir que meu cabelo seja coletado para testagem de níveis de medicação para HIV em meu cabelo.

OU

Eu não concordo em permitir que meu cabelo seja coletado para testagem de níveis de medicamento para HIV em meu cabelo.

CONSENTIMENTO DO PARTICIPANTE:

Se você leu este formulário de consentimento (ou lhe explicaram), todas as suas perguntas foram respondidas e você concorda em participar deste estudo, assine seu nome abaixo e rubriche todas as folhas.

Nome do participante (em letra de forma)	Assinatura do participante	/ /
Membro da equipe do estudo que conduziu a discussão sobre o termo de consentimento (em letra de forma)	Assinatura do membro da equipe do estudo	/ /
Nome do Tutor Legal do Participante (em letra de forma) – se pertinente	Assinatura do Tutor Legal	/ /
Nome da testemunha quando for o caso (em letra de forma)	Assinatura da testemunha	/ /

Estudo TRIPAI 3
 TCLE Índice - Casal

Rubrica voluntário:

Rubrica pesquisador:

Versão aprovada em:

Página 5 de 5

04 FEV 2016

TRIPAI III - Versão 2.0 de 20 de agosto de 2015
 TCLE Participante Índice/Solteiro - Versão 2.0 de 20 de agosto de 2015, modificada em 09 de novembro de 2015



GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO



HOSPITAL N. S. DA CONCEIÇÃO S.A. (Matriz) CNPJ 02.787.118/0001-30 - Av. Francisco Trein, 990 F. 33572000 - Porto Alegre - RS - CEP 91350-200
 Filiais: Hospital Pérola, Hospital Cristo Redentor, Hospital Chuva Conceição, Unidade de Pronto Atendimento Zoca Alta, Misericórdia, Unidade de Saúde Sorfiteima, Fundação
 Unidade de Saúde Parque das Máias, Unidade de Saúde Nossa Senhora Aparecida, Unidade de Saúde Jardim Leopoldina, Unidade de Saúde Roberto, Unidade de Saúde Louisa Frey, Unidade de Saúde
 de Saúde Costa e Silva, Unidade de Saúde COHAMA, Unidade de Saúde Barão de São, Centro de Educação Tecnológica e Pesquisa em Saúde - CETPS, Centro de Atenção Psicossocial II - Infância
 Unidade de Saúde SESO, Centro de Atenção Psicossocial II - Adulto, Unidade de Saúde Conceição, Unidade de Saúde Jardim Ita e Centro de Atenção Psicossocial III - Adulto e Crianças
 Vinculada ao Ministério de Saúde - Decreto 86243/96

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Participante Índice (sem parceiro fixo)

TRIPAI III – Tecnologias inovadoras para identificação de comportamentos de risco para o HIV e adesão ao tratamento antirretroviral em casais sorodiscordantes para o HIV

INTRODUÇÃO

Você está sendo convidado a participar deste estudo por estar infectado com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o agente causador da AIDS, ter pelo menos 18 anos de idade e estar em uso de antirretrovirais há pelo menos 3 meses atualmente e não possui parceiro sexual fixo há pelo menos 3 meses. Este estudo está sendo conduzido pelo Serviço de Infectologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Porto Alegre, RS em parceria com a Universidade da Califórnia de Los Angeles (UCLA) nos Estados Unidos. O médico responsável pelo estudo neste centro é **Dr. Breno Riegel Santos**. Antes de você decidir se deseja participar do estudo, queremos oferecer mais informações sobre o estudo.

Este documento é chamado termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), pois seu consentimento só é válido se for dado após ter sido plenamente esclarecido sobre todos os aspectos relevantes do estudo bem como os riscos e benefícios que ele pode proporcionar. A equipe do estudo discutirá as informações com você. Você deve ficar totalmente à vontade para fazer perguntas sobre o estudo, a qualquer momento. Se concordar em participar deste estudo, você precisará assinar este termo de consentimento em duas vias. Você receberá uma via deste documento e outra a via ficará no centro de pesquisa.

POR QUE O ESTUDO ESTÁ SENDO REALIZADO?

Este estudo está sendo realizado para coletar informações sobre o comportamento sexual e de adesão a terapia antirretroviral em casais sorodiscordantes (indivíduo infectado pelo HIV e seu parceiro não infectado pelo HIV) e indivíduos de indivíduos infectados por HIV sem parceiro fixo e que esteja em uso de antirretroviral. O propósito desse estudo é avaliar possíveis estratégias na prevenção da transmissão do HIV em casais sorodiscordantes e na adesão ao tratamento antirretroviral.

O QUE EU TEREI QUE FAZER SE PARTICIPAR DO ESTUDO?

Se concordar em participar deste estudo, você será solicitado a comparecer à clínica pelo menos uma vez. Se estiver interessado, nós verificaremos se você atende às condições para participação:

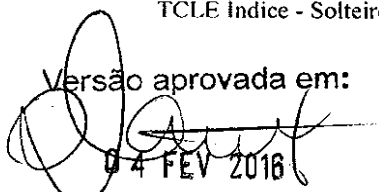
- Pediremos o seu histórico médico, incluindo perguntas sobre saúde e sintomas, medicamentos e doenças que você já teve e informações de contato (tais como: nome completo, endereço residencial, número telefônico, número de celular, email) de você, para que eles possam entrar em contato com você ao longo do curso do estudo para obter quaisquer esclarecimentos, inclusive para que retorne a clínica para informá-lo sobre os resultados de seus exames.
- Pediremos que você complete um questionário usando um dispositivo portátil, com fones de ouvido, que fará perguntas sobre você, as substâncias que você usa, suas práticas sexuais e sobre seus parceiros sexuais. Cada questão será exibida na tela do dispositivo móvel e lido em voz alta para você. Depois de você ter escutado a cada pergunta, você será solicitado a escolher uma

Estudo TRIPAI 3
 TCLE Índice - Solteiro

Rubrica voluntário: _____

Rubrica pesquisador: _____

Versão aprovada em:


 04 FEV 2016

Página 1 de 4

TRIPAI III - Versão 2.0 de 20 de agosto de 2015

TCLE Participante Índice/Solteiro - Versão 2.0 de 20 de agosto de 2015, modificada em 09 de novembro de 2015 resposta na tela ou a dar entrada com uma resposta, usando um teclado presente a tela. O tempo total para completar essa pesquisa será de aproximadamente 30 a 45 minutos.

- Avaliaremos também seus exames de carga viral, contagem de células CD4 e bioquímica que são rotineiramente solicitados para pacientes infectados por HIV durante suas visitas clínicas. Se clinicamente indicado, o médico do estudo poderá solicitar um exame chamado genotipagem que irá avaliar a resistência ao antirretrovirais. Avaliaremos também os resultados de exames para Doenças Sexualmente Transmissíveis - DSTs (isto é, sífilis, gonorreia e Clamídia), conforme rotina do serviço. Estes testes laboratoriais são rotineiramente realizados como parte da prática clínica do Ambulatório de Infectologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, não haverá nenhum custo extra associado a obtenção desses dados que serão extraídos de seu prontuário médico.
- Coletaremos amostras de cabelo de você para avaliar a quantidade de medicação antirretroviral em seu cabelo, pois a análise fornecerá uma melhor ideia da quantidade e por quanto tempo esta medicação permanece no organismo. Cortaremos cerca de 20 fios de cabelo, da parte de trás da sua cabeça. Esta quantidade de cabelo não deverá modificar o seu estilo de cabelo ou o crescimento normal do seu cabelo. Seres humanos, em geral, perdem cerca de 100 fios de cabelo de suas cabeças, por dia, sem nem perceber, normalmente. Essa coleta da amostra de cabelo é voluntária. Será solicitado a você para assinar ou fazer sua marca nesse formulário para indicar se você concorda em ter seu cabelo coletado. As amostras de cabelo serão enviadas para a **Universidade da Califórnia de Los Angeles (UCLA) nos Estados Unidos** para serem analisadas. Uma vez que a análise para medicação para HIV for completa, todas as amostras de cabelo que restaram serão destruídas.
- Coletaremos cerca de 5 gotas de sangue de seu dedo, após ser perfurado com uma lanceta, ou utilizaremos uma pequena quantidade de sangue adicional da coleta de seus exames de rotina. Esta amostra será enviada para a **Universidade da Califórnia de Los Angeles (UCLA) nos Estados Unidos** para análise de presença de álcool e carga viral para HIV.
- Se você for mulher, pediremos que você colete sua secreção vaginal com um cotonete, em um ambiente privado, para verificar se você fez sexo vaginal recentemente sem camisinha, esta amostra será testada para presença de esperma. A testagem para a presença de esperma em sua secreção vaginal, será feita na clínica pelo enfermeiro de estudo, que lhe dará orientação de como você deverá coletar a secreção. Parte dessa amostra será enviada para a **Universidade da Califórnia de Los Angeles (UCLA) nos Estados Unidos** para avaliar a quantidade de carga viral para HIV.
- Assim que estiverem disponíveis, você receberá os resultados desses testes.

POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS:

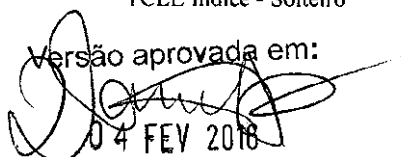
- (1) Possível constrangimento durante as entrevistas
- (2) Vermelhidão, dor, inchaço, ou uma infecção podem ocorrer no local onde foi inserido a agulha em seu braço ou no dedo
- (3) Se você for mulher, você pode sentir desconforto com a inserção de "swabs" vaginais
- (4) Existe um reduzido risco associado com a coleta das amostras de cabelo. Contudo, você pode sentir dor, desconforto ou constrangimento se um funcionário do estudo, acidentalmente, corte sua pele ou modifique seu estilo de cabelo enquanto estiver coletando a amostra de cabelo.

QUANTAS PESSOAS PARTICIPARÃO DO ESTUDO?

Cerca de 200 casais sorodiscordantes e 100 solteiros participarão do estudo.

Estudo TRIPAI 3
TCLE Índice - Solteiro

Versão aprovada em:



04 FEV 2018

Rubrica voluntário:

Rubrica pesquisador:

TRIPAI III - Versão 2.0 de 20 de agosto de 2015

TCLE Participante Índice/Solteiro - Versão 2.0 de 20 de agosto de 2015, modificada em 09 de novembro de 2015

POSSÍVEIS BENEFÍCIOS AO SUJEITO E/OU À SOCIEDADE:

Esse estudo irá ajudar os pesquisadores a aprenderem mais sobre comportamentos praticados entre casais sorodiscordantes que possam ter impacto no risco de transmissão e aquisição de HIV e na adesão ao tratamento antirretroviral. Esperamos que essa informação possa ajudar nos tratamentos de futuros pacientes infectados com HIV e na prevenção da transmissão de HIV para os seus parceiros sexuais não infectados.

CONFIDENCIALIDADE:

As suas informações pessoais serão mantidas sob sigilo. Os dados coletados ficarão anônimos através de um código que será mantido em posse da equipe do estudo. As publicações deste estudo não usarão o seu nome, nem o identificarão pessoalmente.

QUAIS SÃO OS CUSTOS ENVOLVIDOS?

Não há custos para você para participar deste estudo.

RECEBEREI ALGUM PAGAMENTO?

Você não receberá nenhum tipo de pagamento por participar deste estudo. Ficam garantidos pelo centro de pesquisa o custo ou ressarcimento do gasto com transporte e refeições em quantidade suficiente para permitir que você não gaste nada comparecendo às consultas. A ajuda de custo será de até R\$30,00 para o reembolso de custos com transporte e alimentação para suas visitas ao centro da pesquisa.

PARTICIPAÇÃO E RETIRADA DO CONSENTIMENTO:

Sua participação é voluntária. A decisão de participar ou não deste estudo é inteiramente sua. Caso você aceite participar e mais tarde mude de ideia, poderá se retirar a qualquer momento, sem sofrer nenhuma consequência. **Por se tratar de um estudo observacional, não haverá danos decorrentes do mesmo a sua saúde.**

IDENTIFICAÇÃO DOS INVESTIGADORES:

Caso tenha alguma dúvida sobre a pesquisa, por favor, entre em contato com:

Hospital Nossa Senhora da Conceição
Dra Marineide Melo
Telefone: (51) 3357 2126
Av. Francisco Trein, 596 – 4º andar bloco A
Porto Alegre, RS

DIREITOS DOS SUJEITOS DE PESQUISA:

Você pode retirar o seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar sem sofrer qualquer tipo de pena. A sua participação neste estudo não compromete os seus direitos legais.

Se você tiver alguma dúvida sobre os seus direitos como sujeito de pesquisa, entre em contato com:

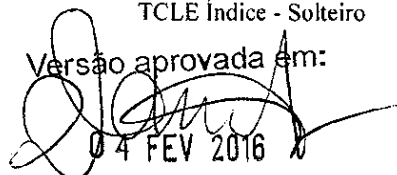
Hospital Nossa Senhora da Conceição
Daniel Demétrio Faustino da Silva
Coordenador Geral do Comitê de Ética em Pesquisa do GHC
Telefone: (51) 3357 2407
Av. Francisco Trein, 596 – 3º andar bloco H, sala 11
Horário de atendimento: 9 às 12h e das 14:30 às 17h
Porto Alegre, RS

Rubrica voluntário:

Rubrica pesquisador:

Estudo TRIPAI 3
TCLE Índice - Solteiro

Versão aprovada em:



04 FEV 2016

TCLE Participante Índice/Solteiro - Versão 2.0 de 20 de agosto de 2015, modificada em 09 de novembro de 2015
CONSENTIMENTO PARA COLETA DE CABELO:

Por favor, leia cuidadosamente as declarações abaixo e pense sobre sua decisão. Não importa o que você decida, isso não afetará sua participação neste estudo ou no seu cuidado médico. Por favor, coloque suas iniciais ou marque sua escolha abaixo.

Eu concordo em permitir que meu cabelo seja coletado para testagem de níveis de medicação para HIV em meu cabelo.

OU

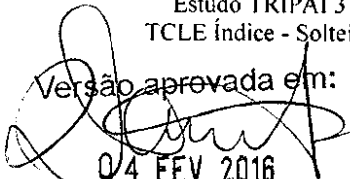
Eu não concordo em permitir que meu cabelo seja coletado para testagem de níveis de medicamento para HIV em meu cabelo.

CONSENTIMENTO DO PARTICIPANTE:

Se você leu este formulário de consentimento (ou lhe explicaram), todas as suas perguntas foram respondidas e você concorda em participar deste estudo, assine seu nome abaixo e rubrique todas as folhas.

		/ /
Nome do participante (em letra de forma)	Assinatura do participante	Data
		/ /
Membro da equipe do estudo que conduziu a discussão sobre o termo de consentimento (em letra de forma)	Assinatura do membro da equipe do estudo	Data
		/ /
Nome do Tutor Legal do Participante (em letra de forma) – se pertinente	Assinatura do Tutor Legal	Data
		/ /
Nome da testemunha quando for o caso (em letra de forma)	Assinatura da testemunha	Data

Estudo TRIPAI 3
 TCLE Índice - Solteiro

Versão aprovada em:

 04 FEV 2016

Rubrica voluntário: _____

Rubrica pesquisador: _____

TRIPAI III - Versão 2.0 de 20 de agosto de 2015

TCLE Participante Parceiro/Casal - Versão 2.0 de 20 de agosto de 2015, modificada em 09 de novembro de 2015 resposta definitiva. Os resultados desse teste não ficam disponíveis imediatamente; por isso, os pesquisadores irão requisitar que você retorne à clínica do estudo dentro de 1 a 2 semanas para os resultados do teste confirmatório.

Se o seu teste confirmatório for negativo, você pode ser elegível a participar nesse estudo. Para que você possa participar desse estudo, você deve ter um parceiro sexual de longa data que tenha HIV. Você deve estar disposto a discutir sobre a sua sorologia de HIV com seu parceiro e esse parceiro deve estar disposto a participar desse estudo.

Se o seu teste confirmatório for positivo, você não será elegível a participar nesse estudo. Os pesquisadores irão indicar locais onde você possa receber tratamento para sua infecção por HIV. Se existir alguma outra pesquisa a qual você possa participar, os pesquisadores irão falar sobre ela para você.

Se você for elegível a participar desse estudo:

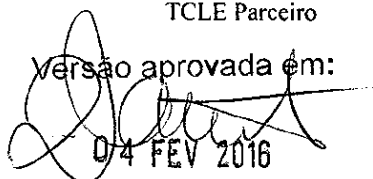
- Pediremos o seu histórico médico, incluindo perguntas sobre saúde e sintomas, medicamentos e doenças que você já teve e informações de contato (tais como: nome completo, endereço residencial, número telefônico, número de celular, email) de você, para que eles possam entrar em contato com você ao longo do curso do estudo para obter quaisquer esclarecimentos, inclusive para que retorne a clínica para informá-lo sobre os resultados de seus exames.
- Pediremos que você complete um questionário usando um dispositivo portátil, com fones de ouvido, que fará perguntas sobre você, as substâncias que você usa, suas práticas sexuais e sobre seus parceiros sexuais. Cada questão será exibida na tela do dispositivo móvel e lido em voz alta para você. Depois de você ter escutado a cada pergunta, você será solicitado a escolher uma resposta na tela ou a dar entrada com uma resposta, usando um teclado presente a tela. O tempo total para completar essa pesquisa será de aproximadamente 30 a 45 minutos.
- Se você for mulher, pediremos que você colete sua secreção vaginal com um cotonete, em um ambiente privado, para verificar se você fez sexo vaginal recentemente sem camisinha, esta amostra será testada para presença de esperma. A testagem para a presença de esperma em sua secreção vaginal, será feita na clínica pelo enfermeiro de estudo, que lhe dará orientação de como você deverá coletar a secreção.
- Assim que estiverem disponíveis, você receberá os resultados desses testes.

POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS:

- (1) Possível constrangimento durante as entrevistas
- (2) Os possíveis riscos de conversar sobre HIV bem como ficar sabendo a sua sorologia. Riscos incluem abandono, abuso físico e emocional, preconceito, ansiedade e estresse. Os melhores indicadores de violência incluem um histórico de violência no relacionamento e uma história pregressa de alcoolismo. Se existirem quaisquer preocupações em relação a isso, por favor, nos informe agora.
- (3) Você pode se sentir desconfortável, tonto ou até desmaiar quando o seu sangue for retirado. Vermelhidão, dor, inchaço, ou uma infecção podem ocorrer no local onde foi inserido a agulha em seu braço
- (4) Se você for mulher, você pode sentir desconforto com a inserção de “swabs” vaginais durante o exame pélvico.

Estudo TRIPAI 3
TCLE Parceiro

Versão aprovada em:



04 FEV 2016

Rubrica voluntário:

Rubrica pesquisador:

TRIPAI III - Versão 2.0 de 20 de agosto de 2015
 TCLE Participante Parceiro/Casal - Versão 2.0 de 20 de agosto de 2015, modificada em 09 de novembro de 2015

QUANTAS PESSOAS PARTICIPARÃO DO ESTUDO?

Cerca de 200 casais sorodiscordantes e 100 solteiros participarão do estudo.

POSSÍVEIS BENEFÍCIOS AO SUJEITO E/OU À SOCIEDADE:

Saber a sua própria sorologia e a do seu parceiro permite que vocês tomem decisões informadas sobre cuidados médicos. Tal informação pode minimizar os seus riscos de contrair HIV (através de medidas preventivas, como, por exemplo, o uso de preservativo). Esse estudo irá ajudar os pesquisadores a aprenderem mais sobre comportamentos praticados entre casais sorodiscordantes que possam ter impacto no risco de transmissão e aquisição de HIV e na adesão ao tratamento antirretroviral. Esperamos que essa informação possa ajudar nos tratamentos de futuros pacientes infectados com HIV e na prevenção da transmissão de HIV para os seus parceiros sexuais não infectados.

CONFIDENCIALIDADE:

As suas informações pessoais serão mantidas sob sigilo. Os dados coletados ficarão anônimos através de um código que será mantido em posse da equipe do estudo. As publicações deste estudo não usarão o seu nome, nem o identificarão pessoalmente.

QUAIS SÃO OS CUSTOS ENVOLVIDOS?

Não há custos para você para participar deste estudo.

RECEBEREI ALGUM PAGAMENTO?

Você não receberá nenhum tipo de pagamento por participar deste estudo. Ficam garantidos pelo centro de pesquisa o custo ou ressarcimento do gasto com transporte e refeições em quantidade suficiente para permitir que você não gaste nada comparecendo às consultas. A ajuda de custo será de até R\$30,00 para o reembolso de custos com transporte e alimentação para suas visitas ao centro da pesquisa.

PARTICIPAÇÃO E RETIRADA DO CONSENTIMENTO:

Sua participação é voluntária. A decisão de participar ou não deste estudo é inteiramente sua. Caso você aceite participar e mais tarde mude de ideia, poderá se retirar a qualquer momento, sem sofrer nenhuma consequência. **Por se tratar de um estudo observacional, não haverá danos decorrentes do mesmo a sua saúde.**

IDENTIFICAÇÃO DOS INVESTIGADORES:

Caso tenha alguma dúvida sobre a pesquisa, por favor, entre em contato com:

Hospital Nossa Senhora da Conceição
 Dra Marineide Melo
 Telefone: (51) 3357 2126
 Av. Francisco Trein, 596 – 4º andar bloco A
 Porto Alegre, RS

Estudo TRIPAI 3
 TCLE Parceiro
 Versão aprovada em:

 04 FEV 2016

Rubrica voluntário: _____

Rubrica pesquisador: _____

TRIPAI III - Versão 2.0 de 20 de agosto de 2015
 TCLE Participante Parceiro/Casal - Versão 2.0 de 20 de agosto de 2015, modificada em 09 de novembro de 2015

DIREITOS DOS SUJEITOS DE PESQUISA:

Você pode retirar o seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar sem sofrer qualquer tipo de pena. A sua participação neste estudo não compromete os seus direitos legais.

Se você tiver alguma dúvida sobre os seus direitos como sujeito de pesquisa, entre em contato com:

Hospital Nossa Senhora da Conceição
 Daniel Demétrio Faustino da Silva
 Coordenador Geral do Comitê de Ética em Pesquisa do GHC
 Telefone: (51) 3357 2407
 Av. Francisco Trein, 596 – 3º andar bloco H, sala 11
 Horário de atendimento: 9 às 12h e das 14:30 às 17h
 Porto Alegre, RS

CONSENTIMENTO DO PARTICIPANTE:

Se você leu este formulário de consentimento (ou lhe explicaram), todas as suas perguntas foram respondidas e você concorda em participar deste estudo, assine seu nome abaixo e rubrique todas as folhas.

Nome do participante (em letra de forma)	Assinatura do participante	/ /
Membro da equipe do estudo que conduziu a discussão sobre o termo de consentimento (em letra de forma)	Assinatura do membro da equipe do estudo	/ /
Nome do Tutor Legal do Participante (em letra de forma) – se pertinente	Assinatura do Tutor Legal	/ /
Nome da testemunha quando for o caso (em letra de forma)	Assinatura da testemunha	/ /

Estudo TRIPAI 3
 TCLE Parceiro

Versão aprovada em:

04 FEV 2016

Rubrica voluntário: _____

Rubrica pesquisador: _____