



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Doenças Infeciosas

### **Combate à epidemia do VIH/SIDA na África Subsaariana – perspetiva histórica, panorama atual e impacto das resistências aos antirretrovirais**

João Pedro Francisco dos Santos

**Orientado por:**

Prof. Doutora Emília Valadas

**Co-Orientado por:**

Dra. Inês Leonor Leitão

**Julho'2021**

---

## **AGRADECIMENTOS**

Ao longo do meu percurso académico pela Faculdade de Medicina de Lisboa tive o apoio de muitas pessoas importantes para mim e, como tal, não poderia deixar de começar por lhes agradecer.

À Prof. Dra. Emília Valadas e Dra. Inês Leonor Leitão, por terem aceite orientar-me na realização deste meu Trabalho Final de Mestrado. Obrigado por toda a disponibilidade e empenho demonstrado em me ajudar a reunir e rever a literatura sobre esta temática na área da Infeciologia, na qual tanto gostei de trabalhar.

Aos vários professores e futuros colegas de profissão pela transmissão de conhecimentos ao longo dos vários estágios realizados. Serei, com certeza, um melhor profissional pelos vossos ensinamentos.

À minha família e aos meus amigos, por me deixarem sonhar e me motivarem a seguir esses mesmos sonhos, acreditando em mim mesmo quando eu próprio duvidei. Obrigado por sempre terem estado lá.

Este ano concluo esta etapa do meu percurso. Abrir-se-ão novas portas no futuro, nas quais, graças a todas estas pessoas, sei que vou entrar carregado de bons exemplos e do melhor apoio que podia pedir.

## LISTA DE ABREVIATURAS

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

SIDA - Síndrome da Imunodeficiência Humana

OMS - Organização Mundial de Saúde

UNAIDS - Organização das Nações Unidas no combate VIH/SIDA

TAR - Terapêutica antirretroviral

NRTI - Nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa

NNRTI - Não-nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa

RNA - Ácido ribonucleico (do inglês, *ribonucleic acid*)

U=U – ‘Indetectável equivale a intransmissível’ (do inglês ‘*undetectable equals untransmittable*’)

PrEP - Profilaxia Pré-Exposição

DNA - Ácido desoxirribonucleico (do inglês, *deoxyribonucleic acid*)

IAP - Indicadores de alerta precoce

COVID-19 – Doença por SARS-CoV2 (do inglês ‘*coronavirus disease of 2019*’)

SARS-COV2 – Síndrome de insuficiência respiratória aguda por coronavírus-2 (do inglês ‘*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*’)

HIVR4P - Conferência de Investigação para a Prevenção do VIH (do inglês ‘*HIV Research for Prevention Conference*’)

## ÍNDICE

Agradecimentos.....	2
Lista de Abreviaturas.....	3
Resumo.....	5
Abstract.....	6
Introdução.....	7
Epidemiologia e evolução da infecção por VIH.....	8
Diagnóstico.....	10
O acesso e início à Terapêutica Antirretroviral (TAR) .....	14
Escolha do regime.....	17
Monitorização da resposta à TAR e falência terapêutica.....	18
A TAR como método de prevenção.....	21
Profilaxias pré-exposição.....	22
A resistência aos antirretrovirais.....	23
Testes de deteção de resistências.....	27
Fatores de resistência.....	28
Impacto da resistência aos antirretrovirais.....	29
COVID-19 e VIH/SIDA.....	35
Conclusão.....	36
Bibliografia.....	38

## RESUMO

Em 2019 um total mundial de 38 milhões de pessoas vivia infetado pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), dos quais 25,6 milhões (67%) a residir na África Subsaariana. O controlo desta epidemia e o alcance dos alvos definidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Organização das Nações Unidas no combate ao VIH/SIDA (UNAIDS) encontram-se afetados, não só por questões de acessibilidade e escassez de recursos, mas também pelo surgimento da resistência aos antirretrovirais. Estes países africanos devem, assim, constituir o principal foco de atenção neste contexto. Com este trabalho pretende-se rever a evidência mais relevante nesta área, de modo a compreender o real impacto da epidemia do VIH na África Subsaariana, perceber os fatores que tornam esta região o epicentro desta problemática e procurar soluções que visem combatê-la.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Palavras-chave: vírus da imunodeficiência humana (VIH); África Subsaariana; resistência aos antirretrovirais.

## **ABSTRACT**

By 2019, a global total of 38 million people were living with Human Immunodeficiency Virus (HIV), of which 25,6 million (67%) resided in sub-Saharan Africa. The control of this epidemic and the achievement of the targets defined by the World Health Organization (WHO) and the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) are being threatened, not only due to lack of accessibility and resources, but also by the emergence of the resistance to antiretrovirals. Therefore, these African countries should be the main focus of this interventions. The aim of this research is to review the latest and most relevant evidence in this area, in order to understand the real impact of the HIV epidemic in sub-Saharan Africa, the factors that put this region in the epicenter of this problem and seeking solutions in order to fight it.

The responsibility of this work is exclusively of the author and not of the Faculty of Medicine of the University of Lisbon.

Keywords: Human Immunodeficiency Virus (HIV); Sub-Saharan Africa; HIV drug resistance.

## INTRODUÇÃO

A infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) difundiu-se exponencialmente desde o seu aparecimento na década de 1980 e atualmente, com 38 milhões de infetados e mais de 35 milhões de mortes associadas, a epidemia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) equipara-se à pandemia da gripe pela estirpe H1N1 do vírus Influenza no início de 1900 e à peste negra do século XIV no que se refere à mortalidade. O impacto desta doença, não só a nível social e de saúde, mas também cultural, demográfico, económico, e político, tem se sentido em quase todas as sociedades em torno do mundo.<sup>1</sup> Existem dois tipos de VIH, o tipo 1 que se associa a uma progressão de doença mais rápida e é responsável pela maioria das infeções a nível mundial e o tipo 2, endémico da região da África Ocidental e que representa apenas 5% do total de infeções por VIH, pelo que a evidência revista se refere essencialmente à infecção por VIH do tipo 1.<sup>2,3</sup>

A Organização das Nações Unidas no combate ao VIH/SIDA (UNAIDS) divulgou um programa que tem como objetivo criar soluções adequadas de modo a ajudar os diversos países no combate à epidemia, no qual o diagnóstico e a terapêutica antirretroviral desempenham um papel-chave – até 2020, 90% das pessoas infetadas conheceriam o seu *status* serológico, 90% dos indivíduos diagnosticados estariam sob terapêutica antirretroviral e 90% das pessoas em tratamento atingiram a supressão virológica. Embora este alvo tenha sido alcançado por alguns países africanos, tais como o Botsuana, o Essuatíni, a Namíbia, o Ruanda, a Zâmbia e o Zimbabué, e outros três estejam também muito perto de o conseguir – o Quênia, o Malawi e a Tanzânia – está longe de ser atingido em muitos dos países da África Central e Ocidental. Ainda assim, as Nações Unidas elevaram a fasquia e subiram os alvos para 95-95-95% em 2030.<sup>4,5</sup>

## EPIDEMIOLOGIA E EVOLUÇÃO DA INFEÇÃO POR VIH

Atualmente na quarta década de evolução, a epidemia de VIH encontra-se numa situação bem diferente daquela inicialmente reconhecida. Em retrospectiva, considera-se que casos esporádicos de VIH/SIDA tinham já sido observados em África antes de 1980, no entanto, foi apenas a partir dessa década que começaram a ser reportados casos totalmente documentados.<sup>6</sup> O primeiro caso da infeção em humanos foi descrito em 1981 e VIH determinado como causa cerca de dois anos depois. Apenas uma década depois, em 1993, o número estimado de pessoas a viver com VIH a nível global já havia atingido os 13 milhões.<sup>7</sup> A disseminação da doença tem sido particularmente alarmante em países com recursos limitados, em especial na África Subsaariana.

No final de 2019, estatísticas reportavam 38 milhões de pessoas a viver infetadas por VIH (36,2 milhões de adultos e 1,8 milhões de crianças), 1,7 milhões de novas infeções e 690 mil mortes por SIDA nesse ano. A prevalência global de VIH tem vindo a estabilizar, sendo o aumento da sobrevivência das pessoas infetadas compensado por um declínio do número de novos diagnósticos, com 2019 a apresentar o menor número anual de novas infeções por VIH desde 1989. No entanto, o progresso na prevenção da transmissão continua a revelar-se ineficaz, dado que o número total de novas infeções em 2019 foi mais de três vezes superior ao marco de 500 mil definido para 2020. A diminuição global do número de novas infeções em África é substancialmente impulsionada pela redução no número de novas infeções nas regiões Oriental e Austral, com uma redução de 38% desde 2010, principalmente associada ao declínio de novas infeções na África do Sul, Moçambique e Zimbabué. Todavia, na restante África Subsaariana não se verifica tanto progresso, sendo que, das 4500 novas infeções que ocorreram globalmente por dia em 2019, 59% teve lugar na região. Aproximadamente 14% da população mundial vive na África Subsaariana, no entanto esta é a região de origem de 67% das pessoas que vivem com VIH. Da população infetada na África Subsariana, aproximadamente 25 milhões, 29% encontram-se na África do Sul (7,5 milhões) e 7% na Nigéria (1,8 milhões), no entanto a maior taxa de prevalência de VIH encontra-se no Essuatíni, onde 27% da população está infetada.<sup>4</sup>

A epidemia da infeção por VIH na África Subsaariana está maioritariamente associada a transmissão heterossexual entre casais serodiscordantes. Um estudo realizado no Ruanda e na Zâmbia com mais de quatro mil adultos que se submeteram voluntariamente a aconselhamento e rastreio para VIH, mostrou que entre 60,3% a 94,2% das novas infeções por VIH em heterossexuais ocorrem entre casados ou parceiros coabitantes.<sup>8</sup> A discrepância entre géneros é particularmente evidente entre jovens, sendo que na África Oriental e Austral por cada três novas infeções por VIH entre homens jovens (15-24 anos), há sete novas infeções entre mulheres na mesma faixa etária. O mesmo panorama sucede-se na África Central e Ocidental em que por cada três novas infeções por VIH entre homens jovens, há cinco novas infeções entre as mulheres. Na África Subsariana em geral, as mulheres na faixa etária entre os 15 e os 24 anos, são responsáveis por 1/5 das novas infeções por VIH, apesar de representarem apenas 10% da população.<sup>9</sup>

A história de VIH/SIDA e respetivas medidas de prevenção e controlo em África foi semelhante à das restantes regiões do mundo, embora com maior atraso nas intervenções e piores recursos. A primeira fase foi caracterizada pela negação com esforços deliberados para ignorar a epidemia, resultando na sua rápida disseminação. A segunda etapa ficou marcada por uma elevada morbimortalidade, o que obrigou os governos a reagir. No entanto, nessa altura, na maior parte da África Subsaariana, a infeção por VIH já exercia uma forte pressão sobre os sistemas de saúde, com 50-80% da ocupação de camas em enfermarias médicas atribuída à morbilidade relacionada com VIH. Consequentemente, mais de 50% da mortalidade em adultos era atribuída à infeção por VIH. A terceira fase caracterizou-se pelo aumento da procura de soluções para o controlo da epidemia, nomeadamente através da introdução dos antirretrovirais, com impacto significativo na redução da trajetória de incidência, morbilidade e mortalidade de VIH.<sup>6</sup>

Após alguns anos de medidas isoladas por parte de cada país com vista ao controlo da epidemia a nível local, numa sessão da Assembleia Geral das Nações Unidas sobre VIH/SIDA em junho de 2001 foram estabelecidas metas globais com prazos temporais determinados para abordar a epidemia de VIH. Desde então o mundo não tem olhado para trás nos esforços para conter a

epidemia, com especial foco na África Subariana.<sup>7</sup> Com o passar do tempo, o número de intervenções eficazes aumentou, com a terapêutica antirretroviral combinada (TAR) como “*game changer*”, por se ter associado a um rápido declínio da morbimortalidade e à prevenção da transmissão de VIH.<sup>6</sup> No final de 2017, 15,3 milhões de pessoas que viviam com VIH em África estavam sob TAR, representando 70% dos 21,7 milhões de pessoas sob terapêutica a nível mundial<sup>10</sup>, no entanto apenas cerca de 50% do total de 25,6 milhões de pessoas seropositivas para VIH neste continente.<sup>11</sup> Outras intervenções que se revelaram eficazes incluem a circuncisão masculina médica voluntária, as profilaxias pré e pós-exposição e o seguimento das grávidas para prevenção da transmissão vertical. No entanto, nenhuma destas intervenções é eficaz isoladamente, sendo necessária a sua combinação.<sup>6</sup>

Ainda assim, VIH continua atualmente a representar um grave problema de saúde pública em África, com particulares desafios no acesso ao rastreio e à terapêutica.<sup>11,12</sup>

## **DIAGNÓSTICO**

Para estabelecer um diagnóstico de infeção por VIH, as diretrizes da OMS recomendam o recurso a múltiplos exames serológicos independentes, como por exemplo testes de diagnóstico rápido e testes enzimáticos confirmatórios. Cada teste deverá apresentar pelo menos 99% de sensibilidade e 98% de especificidade.

Em regiões onde a prevalência de testes positivos seja superior a 5%, as diretrizes recomendam resultados positivos de dois testes consecutivos, conduzidos em série de forma a estabelecer infeção por VIH, e em regiões onde a positividade seja inferior a 5%, serão necessários três testes positivos consecutivos, de forma a garantir um valor preditivo positivo acima de 99% em todas as regiões. Se os resultados forem discrepantes, ambos os testes devem ser repetidos. Numa região de alta prevalência e se se mantiverem discrepantes, um terceiro teste deve ser aplicado. Se este teste for negativo, o resultado a

reportar deverá ser negativo, enquanto que se for positivo, o resultado deverá ser tido como inconclusivo e dever-se-á voltar a testar em 14 dias. Numa região de menor prevalência, inferior a 5%, todos os três testes deverão ser positivos para estabelecer uma infeção por VIH. Se os dois primeiros forem positivos e o terceiro for negativo, o resultado deverá ser reportado como inconclusivo e o indivíduo re-testado em 14 dias. Esta verificação adicional anterior ao início da terapêutica antirretroviral, para além de constituir uma boa prática de saúde pública, é extremamente custo-efetiva, no entanto ainda não se encontra implementada em muitos países. A sua recomendação deve manter-se, uma vez que garante a fidelidade dos programas de rastreio e tratamento de VIH, prevenindo os custos, a toxicidade e o desenvolvimento de resistências associados à toma de TAR por indivíduos seronegativos.<sup>13</sup>

Os serviços de rastreio de VIH são a porta de entrada para o diagnóstico e o acesso à terapêutica antirretroviral.<sup>14</sup> O diagnóstico tardio de VIH reduz a sobrevida alcançada com a terapêutica antirretroviral e a associação entre imunossupressão avançada e um pior prognóstico é clara<sup>15</sup>, pelo que muitos dos doentes que são diagnosticados e integrados nos programas de TAR tardiamente acabam por falecer antes ou pouco depois de iniciar a terapêutica<sup>16,17</sup> dada a imunodepressão severa no diagnóstico, o que justifica a necessidade de esforços contínuos no sentido do diagnóstico precoce.<sup>18,19</sup> O diagnóstico antecipado e início precoce da TAR têm demonstrado diminuir drasticamente a replicação viral, promovendo a recuperação imunitária e reduzindo significativamente a morbimortalidade associada à infeção, ao mesmo tempo que limita a transmissão posterior de VIH. Os serviços de rastreio podem ainda oferecer um caminho para intervenções de prevenção primária, incluindo educação sobre medidas preventivas, programas de profilaxia pré-exposição, circuncisão masculina médica voluntária e seguimento e prevenção da transmissão vertical. O rastreio universal e o aconselhamento geral são o primeiro passo, crucial para a ligação aos cuidados, integração no tratamento e prevenção da transmissão.<sup>14</sup>

No entanto, apesar da elevada prevalência na região, a cobertura de testes na África Subsaariana é baixa, principalmente entre jovens e adultos do sexo masculino. O conhecimento do *status* serológico é vital para aceder à

terapêutica, permitindo beneficiar individualmente da mesma e prevenir a transmissão do vírus.<sup>20</sup> Estudos de base populacional de 2019 demonstraram um conhecimento geral do *status* serológico de apenas 70% na região da África Subsaariana, sendo o Botsuana, o Essuatíni, o Lesoto, o Malawi, a Zâmbia e o Zimbabué os países com melhor resultado, superior a 90%, e a Gâmbia, Mali, Madagáscar e Sudão do Sul os com pior resultado, inferior a 50%.<sup>4</sup> Apesar dos esforços conjuntos para envolver os membros das várias comunidades na realização do teste, esta está longe de ser ideal, quer a nível da África subsariana, quer a nível mundial.

O desconhecimento sobre o *status* serológico é um fator limitante para o início da terapêutica antirretroviral (TAR) e irá naturalmente prejudicar o sucesso das iniciativas globais destinadas a eliminar a epidemia de VIH em 2030. Como resultado, existem estudos em curso sobre estratégias de promoção do rastreio que permitam um diagnóstico e início da TAR precoces, bem como das opções de prevenção para quem apresente um teste negativo.<sup>21</sup>

Uma mudança importante ocorreu com a adoção de abordagens de “exclusão”, nas quais os doentes passam a ser informados de que a serologia de VIH será realizada no contexto clínico, exceto se esta for especificamente recusada, de forma análoga ao que é efetuado com a maioria das avaliações analíticas. Orientações de 2007 da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do Programa conjunto das Nações Unidas para VIH/SIDA (UNAIDS) relativas ao rastreio de VIH e aconselhamento pelos profissionais de saúde estabeleceram que o teste deveria ser recomendado a todas as pessoas que se apresentassem em unidades de saúde de ambientes onde a prevalência fosse elevada, bem como aos membros das populações-chave desproporcionalmente afetadas por VIH.<sup>22</sup> Vários estudos demonstraram boa aceitação por parte dos indivíduos testados, com mais de 80% a aceitar a realização do teste, o que permitiu um elevado rendimento desta estratégia na identificação de novas infeções por VIH. Por outro lado, esta estratégia é aplicada a indivíduos que já procuram cuidados de saúde e que, ao serem diagnosticados nestas instalações, têm maior propensão a continuar vinculados aos cuidados de saúde, relativamente aos que são diagnosticados fora de unidades de saúde, através de rastreios na comunidade. Em adição, a realização do teste aos acompanhantes dos doentes que procuram

cuidados de saúde, gerou também um acréscimo substancial do número de indivíduos VIH positivos identificados.<sup>23</sup> Embora recomendada, esta metodologia de rastreio nas unidades de saúde permanece subutilizada, sendo apenas aplicada de forma consistente no rastreio pré-natal e em contexto de tuberculose, pelo que ainda há muitas oportunidades perdidas.<sup>22,24</sup>

Outro método de rastreio de VIH é o autoteste. Crescente evidência sugere que este tipo de teste será útil para superar as barreiras persistentes associadas ao estigma e discriminação relacionados com VIH, os custos elevados de transporte para as unidades de saúde e a falta de privacidade e confidencialidade.<sup>21</sup> Embora promissor, o *status* seronegativo auto-relatado não prediz com segurança a ausência de infeção. Numa investigação de base populacional no Quênia em 2012, 37% dos indivíduos VIH positivos relataram-se como negativos e 21% dos que se reportaram seronegativos apresentavam produtos do metabolismo de fármacos antirretrovirais em circulação.<sup>23</sup> Este tipo de rastreio por autoteste e auto-reportagem mostrou ainda uma disparidade significativa entre sexos, tendo a taxa de aceitabilidade sido muito superior nos homens do que nas mulheres, dada a natural aversão dos homens aos cuidados de saúde, muitas vezes porque a procura dos mesmos se associa a absentismo ao trabalho e se reflete no ganho salarial. Por outro lado, o rastreio nas unidades de saúde tem uma taxa de aceitabilidade superior nas mulheres, particularmente em contexto de planeamento familiar e seguimento da gravidez.<sup>21</sup>

O rastreio voluntário conjunto de VIH e o aconselhamento para casais é uma outra intervenção que demonstrou melhoria no conhecimento sobre o *status* serológico do parceiro e a possibilidade de serodiscordância, no uso de preservativo e na diminuição da incidência tanto de VIH como de outras infeções sexualmente transmissíveis, bem como a possibilidade de circuncisão masculina médica voluntária de homens seronegativos com parceiras seropositivas. Presume-se que a introdução deste método terá diminuído a transmissão da infeção entre parceiros serodiscordantes de 15% para 7%. Uma estimativa realizada na Zâmbia previu que 45% e 53% das novas infeções entre casais (homem e mulher, respetivamente) pudessem ser evitadas caso este método fosse bem aplicado, uma vez que embora seja recomendado nas *guidelines* nacionais do país, menos de 10% dos casais são testados em conjunto. O

Ruanda representa o expoente máximo desta técnica, estimando que se consiga evitar aproximadamente 70% das novas infecções a nível nacional. Estes resultados evidenciam o alto impacto, a favorável relação custo-benefício e a viabilidade deste método centrado no casal.<sup>25</sup>

Embora de grande importância, é improvável que estas estratégias sejam suficientes para conter a epidemia, pelo que muitos países continuam à procura de novos e inovadores métodos para melhorar a estratégia de rastreio de VIH.<sup>13</sup>

## **O ACESSO E INÍCIO DA TERAPÊUTICA ANTIRRETROVIRAL**

O tratamento de VIH tem sido uma ferramenta única na resposta à SIDA, diminuindo a morbimortalidade, evitando novas infecções e economizando custos. A introdução da TAR contribuiu em muito para a melhoria substancial da epidemiologia de VIH. Em geral, a prevalência mundial aumentou, mas este aumento deve-se à melhoria na sobrevivência dos doentes sob tratamento e suprimidos, dado que a incidência global tem vindo a diminuir devido à diminuição da circulação do vírus associada à maior percentagem de doentes sob TAR. Uma vez que as expectativas de controlar a epidemia da SIDA dependem em grande medida da capacidade do mundo providenciar tratamento para todos aqueles que dele necessitam, as metas a alcançar a nível global face ao tratamento são um elemento chave, sendo o acesso universal ao tratamento o passo prioritário para as cumprir.<sup>5,26,27</sup>

Em 2016, e de acordo com os dados do estudo START, as recomendações sobre o início da terapêutica antirretroviral foram revistas a nível mundial, passando da indicação para aguardar até que o indivíduo desenvolvesse imunodeficiência para recomendar que todas as pessoas infetadas por VIH devessem iniciar TAR<sup>27</sup>, independentemente do estadió clínico ou da contagem de células CD4+, sendo prioritários aqueles com doença avançada, em estadió clínico 3 ou 4 ou com contagem de células CD4+ inferior a 200 células/microL.<sup>28</sup> Neste sentido, e de modo a promover a adesão terapêutica, recomenda-se que o início da TAR deve ser oferecido dentro de sete dias após o diagnóstico da

infecção por VIH, sendo de forma preferencial iniciado diretamente no dia do diagnóstico (estratégias *test and treat*).<sup>29</sup> São exceção os doentes com suspeita ou documentação de tuberculose ou meningite criptocócica, nos quais o início da TAR deverá ser adiado até que essas infecções tenham sido descartadas ou o tratamento das mesmas iniciado.

Encontra-se largamente demonstrado que o início precoce da terapêutica antirretroviral nos estádios iniciais da infecção por VIH, ao invés de esperar pelo avançar da doença e declínio imunitário, reduz a progressão para SIDA, a prevalência de infeções oportunistas e outras doenças definidoras, bem como a de outras complicações associadas. Vários ensaios clínicos realizados em países em desenvolvimento têm demonstrado os benefícios do início precoce da TAR com contagens de células CD4+ progressivamente mais altas, como é exemplo do estudo TEMPRANO, realizado na Costa de Marfim, que incluiu 2056 indivíduos seropositivos com contagem de células CD4+ inferiores a 800 células/microL. Alguns doentes recebiam de imediato a terapêutica antirretroviral aquando da integração no estudo, enquanto que noutros se adiaava o início da terapêutica até que estes atingissem o *cut-off* anteriormente reconhecido de contagem de células CD4+ inferior a 500 células/microL. Após 30 meses de seguimento, a mortalidade associada à infecção por VIH foi de 6,6% nos que iniciaram a TAR precocemente *versus* 11,4% naqueles em que a TAR foi diferida.<sup>30</sup> Vários outros ensaios clínicos demonstraram os benefícios deste início precoce da TAR, quer a nível de *outcomes* para o doente, quer a nível da redução nas taxas de transmissão de VIH. No entanto, a preocupação com a possibilidade desta prática aumentar a prevalência de resistências aos antirretrovirais por compromisso da adesão, uma vez que indivíduos que se sintam saudáveis têm uma menor probabilidade de serem totalmente cumpridores da terapêutica, mantém-se até à atualidade.<sup>31</sup>

O acesso tardio à TAR foi associado a elevadas taxas de mortalidade precoce, especialmente em pacientes muito imunossuprimidos, em estádios avançados da doença.<sup>32-35</sup> Dos mais de 21 mil pacientes integrados num programa de tratamento de VIH na Zâmbia, 71% das mortes ocorreram nos primeiros 90 dias após o início da TAR, sendo estas congruentes com o estadio avançado da doença à apresentação (com uma média de contagem de células CD4+ de 143

células/microL).<sup>34</sup> A mortalidade foi também fortemente associada a uma baixa contagem de células CD4 numa meta-análise realizada na África Subsaariana com adultos a iniciar TAR, a qual demonstrou que as taxas de mortalidade mais altas ocorreram entre os indivíduos com doença mais avançada, especialmente aqueles com uma contagem de linfócitos T CD4+ basal inferior a 50 células/microL, e que o estadio 4 estava associado a uma probabilidade duas vezes superior de morte.<sup>35</sup> Num outro estudo realizado na África do Sul com 1340 infetados por VIH, cerca de 46% da mortalidade total ocorreu após a inscrição no programa de tratamento, ainda antes do início da terapêutica, o que reforça a premissa de se iniciar o tratamento o mais precocemente possível.<sup>36</sup>

Baixas respostas à TAR encontram-se também relacionadas com idade avançada, supressão da medula óssea, baixo peso corporal e desnutrição.<sup>34,37,38</sup> Em países em desenvolvimento, os homens com VIH parecem também ter um maior risco de morte face às mulheres, apesar da TAR. Num estudo retrospectivo realizado na África do Sul com 46.201 indivíduos com VIH que iniciaram TAR entre 2002 e 2009, a taxa de mortalidade foi maior nos homens do que nas mulheres, com 8,5 e 5,7 mortes por 100 pessoas-ano, respetivamente<sup>39,40</sup>, conclusão que se manteve após correção para a idade, contagem de linfócitos T CD4+ e estadio da doença. Os homens apresentaram ainda maior taxa de abandono do seguimento, mas, ainda assim, para os indivíduos sob TAR que atingiram supressão virológica, o risco de morte manteve-se superior nos homens.<sup>41,42</sup>

Com todos os avanços na área, atualmente, um jovem diagnosticado com infeção por VIH nos países desenvolvidos tem uma esperança média de vida semelhante à dos demais cidadãos, desde que cumpra ininterruptamente a terapêutica. Crescente evidência demonstra que resultados comparáveis podem ser alcançados nos países em desenvolvimento.<sup>26</sup> Um estudo de *coorte* prospetivo no Uganda reportou que a expectativa de vida de 22.315 infetados por VIH sob TAR era comparável à média nacional, apesar do recurso a regimes de tratamento menos potentes e mais tóxicos do que os preconizados em países desenvolvidos.<sup>41</sup>

O início precoce de TAR e as estratégias “*test and treat*” contribuem para tornar a manutenção da terapêutica antirretroviral durante o longo curso da infeção um

desafio crescente do ponto de vista económico a nível global.<sup>11</sup> A terapêutica antirretroviral para o tratamento de VIH atingiu, em 2018, 21,7 milhões de indivíduos em todo o mundo.<sup>10</sup> Apesar desta conquista, existem ainda muitos milhões de indivíduos que vivem com VIH com necessidade de iniciar e manter tratamento para a vida.<sup>43</sup>

Num estudo realizado em 2019 em 13 países da África Subsaariana a cobertura do tratamento de VIH era inferior a 50%, dos quais em cinco era inferior a 30% - Angola, Congo, Mauritânia, Sudão do Sul e Madagáscar- onde a cobertura do tratamento foi de apenas 27, 25, 25, 18 e 13%, respetivamente, o que significa que persistem enormes lacunas na cobertura do tratamento em vários países com cargas consideráveis de infeção por VIH.<sup>4</sup> Os obstáculos ao acesso à TAR em África incluem o deficiente funcionamento dos programas, a falta de financiamento a longo prazo e recursos humanos inadequados.<sup>44</sup> Embora muitas estratégias sejam ainda necessárias para travar a epidemia de VIH/SIDA, esta meta será impossível de alcançar sem providenciar tratamento a todos os que dele necessitam.<sup>26</sup>

## **ESCOLHA DO REGIME**

Tendo em consideração os recursos e limitações de cada região, as diversas recomendações disponíveis a nível mundial apresentam algumas diferenças nos regimes recomendados como primeira linha, apesar de sempre de acordo com a evidência e em torno dos mesmos princípios comuns.

As *guidelines* Sul-Africanas, à semelhança das da OMS, especificam que, como regime de primeira linha, deve ser utilizado um esquema triplo com um inibidor da integrase (dolutegravir ou raltegravir, sendo o primeiro preferido uma vez que apresenta uma maior barreira a resistências e pode ser tomado apenas uma vez ao dia) em combinação com dois nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa - NRTI (tenofovir, lamivudina, emtricitabina, zidovudina, abacavir) para todos os indivíduos com VIH, incluindo mulheres grávidas ou que pretendam engravidar. Como alternativa a este regime de primeira linha recomenda-se um

não-análogo de nucleosídeos inibidor da transcriptase reversa - NNRTI (efavirenz 600/400mg ou rilpivirina) também em associação com nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa de (NRTI). Como regimes alternativos, recomenda-se um inibidor de protease potenciado (lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, sendo este último aquele que maior barreira a resistências apresenta) associado a pelo menos dois NRTI, que preferencialmente deverão ser diferentes dos utilizados na primeira linha terapêutica. Ainda assim, caso não seja possível alternar os dois NRTI aos quais foi documentada falência, os estudos EARNEST, SELECT e SECOND LINE demonstraram que mesmo com esses NRTI o regime alternativo continua a ser eficaz.<sup>45,46</sup>

## **MONITORIZAÇÃO DA RESPOSTA À TAR E FALÊNCIA TERAPÊUTICA**

Um aspecto essencial do tratamento de VIH é a necessidade de continuidade a longo prazo. Estudos demonstram que, dos doentes que iniciam TAR, entre 20 a 60% perdem o seguimento dentro de um ano, estando associados a elevadas taxas de mortalidade.<sup>47,48</sup> À medida que aumenta o número de indivíduos sob TAR, também o número daqueles que perdem o seguimento tem aumentado. A perda de *follow-up* tem sido associada a pobre adesão, idades avançadas, imunossupressão avançada, baixo peso e gravidez.<sup>37,49-52</sup> Problemas socioeconómicos como a incapacidade de custear o transporte para a unidade de saúde, dependências, o estigma na comunidade e regimes complexos são outras causas que maioritariamente se associam a países com recursos limitados.<sup>53</sup> A morbilidade precoce relacionada com toxicidade do tratamento e a coexistência de infeções oportunistas também podem contribuir para a perda de *follow-up*.<sup>54</sup> A adesão é um fator preditor importante do sucesso a longo prazo da terapêutica, como demonstrado num estudo *coorte* realizado na África do Sul com 207 pacientes sob TAR durante dois anos, em que os indivíduos com pior adesão inicial à terapêutica tinham uma progressão mais rápida para falência virológica.<sup>55</sup> Num outro estudo também realizado na África do Sul, a taxa de

mortalidade verificada dois a quatro anos após o início de TAR foi 12 vezes inferior às taxas de mortalidade nos primeiros três meses após o início da TAR.<sup>33</sup>

Algumas das intervenções que poderão potenciar a adesão incluem o fornecimento de cuidados de saúde grátis, a manutenção de registos para rastrear as consultas e a terapêutica de cada doente e a incorporação de serviços auxiliares como grupos de apoio de pares e serviços de extensão de apoio aos doentes.<sup>49,57-59</sup> Estudos realizados em vários países africanos demonstraram uma menor perda de *follow-up* e maiores taxas de supressão virológica quando os medicamentos são distribuídos gratuitamente.<sup>49,57</sup>

Apesar do descrito, a adesão à terapêutica antirretroviral em países com recursos limitados é semelhante ou até superior aos dados relatados dos Estados Unidos e da Europa, dependendo do país e do método de medição.<sup>37,53,60</sup> Estes achados permitem-nos concluir que o acesso universal ao tratamento não é uma ferramenta suficientemente eficaz no combate ao VIH se não for acompanhada pela capacidade de monitorizar a sua eficácia e fazer alterações apropriadas ao regime antirretroviral quando este falha.<sup>27</sup>

A falência terapêutica no tratamento de VIH pode ser definida quer em termos clínicos, imunológicos ou virológicos. A falência clínica é caracterizada pela ocorrência de novo ou recorrência de eventos clínicos do estadió III ou IV. A falência imunológica é caracterizada pelo declínio da contagem de células CD4+ para valores inferiores aos valores pré-tratamento, uma descida para valor inferior a 50% do valor máximo atingido durante a TAR ou uma contagem persistentemente inferior a 100 células/microL.<sup>61</sup> A falência virológica definida como uma carga viral persistente superior a 50 cópias/mL em duas medições sucessivas, separadas por um mínimo de 15 dias, após pelo menos seis meses de TAR. Os critérios de falência clínica e imunológica não são suficientes para o diagnóstico definitivo de falência do tratamento e, portanto, cada um deles deve ser acompanhado de quantificação da carga viral para confirmação.

A quantificação do RNA de VIH no sangue periférico é o método *gold standard* para monitorizar a resposta à terapêutica antirretroviral, sendo ainda o melhor marcador da falência terapêutica<sup>62</sup> e o parâmetro orientador da decisão sobre *switch* de TAR<sup>63</sup>, reduzindo, especialmente se associada a genotipagem com

deteção de resistências, a probabilidade de mudança incorreta do regime e preservando opções de tratamento disponíveis.<sup>61</sup>

A determinação da carga viral por rotina, em oposição à monitorização clínica unicamente com base nas contagens de linfócitos T CD4+ praticada em contextos com recursos limitados, é a prevenção da progressão da imunodeficiência, pelo facto das mudanças de regime terapêutico serem efetuadas mais precocemente. Uma análise custo-benefício concluiu que a determinação isolada da carga viral, sem a contagem de células CD4+, poderá constituir uma estratégia de monitorização igualmente eficaz e menos onerosa, reduzindo custos laboratoriais e custos adicionais associados a mudanças desnecessárias de regime. No entanto, a determinação inadequada deste marcador da replicação viral aumenta o risco de infeções oportunistas e de morte, especialmente em indivíduos com doença avançada no momento de falência da terapêutica de 1ª linha.<sup>61,63</sup>

A OMS recomenda a determinação seriada da carga viral para monitorizar os doentes sob TAR, no entanto muitos países ainda não dispõem de infraestruturas nem meios humanos disponíveis para aplicar este teste.<sup>64</sup> Se a determinação do RNA viral não estiver facilmente disponível, a falência terapêutica deverá ser avaliada indiretamente através da contagem de células CD4+ e da monitorização clínica, com a quantificação da carga viral como método de confirmação quando disponível.<sup>65</sup> A título de exemplo, nas *guidelines* Sul-Africanas, a determinação da carga viral recomenda-se ser efetuada a cada três meses<sup>46</sup>, enquanto que nos Camarões recomenda-se apenas seis meses após o início da TAR e posteriormente uma vez por ano, no entanto estas diretrizes permanecem um grande desafio de aplicação em muitas regiões africanas, onde a maioria dos doentes são tratados sem monitorização estruturada<sup>5</sup>, sendo uma realidade muito diferente da que se encontra nos países desenvolvidos. O acesso a esta monitorização de rotina é fundamental para garantir a eficácia e a sustentabilidade da TAR, pelo que uma medida importante nestas regiões é a expansão dos serviços com capacidade para proceder à quantificação da carga viral. O potencial risco do tratamento universal sem esta monitorização é o aumento das resistências aos fármacos mais utilizados.<sup>27</sup> À medida que aumenta o acesso à TAR, algum aumento do grau de resistência

aos antirretrovirais deverá ser antecipado, no entanto, de forma a facilitar o seu controlo, devem ser tomadas todas as medidas necessárias para minorar esta situação.<sup>43</sup>

## A TAR COMO MÉTODO DE PREVENÇÃO

Como supracitado, o acesso universal à TAR permitiu não só a melhoria dos *outcomes* dos doentes infetados, mas também a prevenção de novas infeções (*treatment as prevention*). Estudos realizados na África Subsariana demonstraram que a TAR reduziu o risco de transmissão de VIH entre adultos heterossexuais em cerca de 90%.<sup>6</sup> As elevadas concentrações de RNA de VIH no plasma verificadas nos doentes não tratados estão associadas a um aumento significativo no risco de transmissão, pelo que o benefício da TAR é máximo quando se atingem níveis indetetáveis de RNA de VIH no plasma, que se verificou, em diversos estudos (entre os quais o estudo PARTNER), estarem associados a uma eliminação do risco de transmissão por via sexual em casais serodiscordantes com relações monogâmicas estritas (U=U, *undetectable = untransmittable*).<sup>66</sup>

Outra categoria de transmissão relevante é a transmissão vertical de VIH de mãe para filho que ocorre no útero (perinatal) ou durante a amamentação (pós-natal). Sem qualquer intervenção, o risco de transmissão é de 20 a 45%.<sup>67</sup> Vários estudos demonstraram que em grávidas e mulheres a amamentar que atinjam supressão virológica com TAR este risco diminui para um a 5%.<sup>68,69</sup> No entanto, os estudos reportam que o conceito U=U não se aplica à amamentação. Numa revisão sistemática realizada entre mulheres com infeção por VIH sob terapêutica antirretroviral, o risco de transmissão através da amamentação aos 12 meses foi de 2,93%.<sup>70,71</sup> É provável que nem todas as mulheres incluídas nestes estudos se encontrassem efetivamente virologicamente suprimidas, apesar de estarem a receber TAR, no entanto, no estudo PROMISE, duas das sete transmissões verificadas ocorreram em mulheres a receber TAR com carga viral inferior a 40 cópias/mL na altura da transmissão.<sup>68</sup> Dado que para que a

supressão virológica possa ser alcançada são necessárias algumas semanas, a terapêutica antirretroviral deve ser iniciada idealmente antes da gravidez ou o mais precocemente possível durante a gravidez, de forma a reduzir ao máximo a transmissão vertical.<sup>72</sup>

## **PROFILAXIAS PRÉ-EXPOSIÇÃO**

Para indivíduos com risco acrescido de contrair infecção por VIH, definido por uma incidência de VIH superior a três por 100 pessoas-ano, a OMS recomenda profilaxia pré-exposição (PrEP) com um regime oral contendo tenofovir, como estratégia de prevenção de VIH.<sup>62</sup> Apesar de serem necessários mais estudos sobre o impacto desta estratégia, a PrEP com tenofovir/emtricitabina em toma diária é uma estratégia eficaz para prevenir a infecção em indivíduos de alto risco que se comprometam a cumprir rigorosamente esta terapêutica. Vários ensaios realizados em populações de alto risco, incluindo homens que têm sexo com homens (MSM, do inglês *men who have sex with men*), casais heterossexuais serodiscordantes, utilizadores de drogas injetáveis, trabalhadores da indústria do sexo e indivíduos residentes em regiões de elevada prevalência de VIH, demonstraram uma redução no risco de infecção de entre 48 a 75% com o uso diário de PrEP.<sup>73,74</sup> Outras alternativas, mas com resultados muito variáveis por baixa adesão, são tenofovir numa formulação de gel vaginal ou um anel vaginal contendo dapivirina<sup>72</sup>, pelo que se encontram em estudo outras metodologias para avaliar a eficácia de estratégias de PrEP por via vaginal. Relativamente ao custo-benefício da PrEP por via oral ou vaginal na prevenção de novas infeções na África Subsariana, esta mostrou ser custo-efetiva dada a elevada prevalência de VIH na região e a eficácia elevada da PrEP reportada pelos ensaios clínicos.<sup>75,76</sup> No entanto, o elevado custo absoluto limita a sua acessibilidade nestes países, especialmente considerando que ainda existem muitos indivíduos com VIH elegíveis para terapêutica que não têm acesso à mesma.

## A RESISTÊNCIA AOS ANTIRRETROVIRAIS

As resistências aos antirretrovirais são uma ameaça emergente à eficácia do tratamento da infecção por VIH, particularmente na África Subariana, onde os sistemas de saúde são precários e o acesso ao diagnóstico e monitorização é limitado, desafiando a gestão de VIH.<sup>77,78</sup> O aparecimento de resistências limita as opções terapêuticas e aumenta o custo do tratamento, podendo ainda, no caso de não estarem disponíveis regimes adequados, perpetuar a replicação viral, a progressão da doença e o potencial de transmissão.<sup>77</sup>

O impacto da resistência nas opções de tratamento depende das mutações específicas que o vírus apresenta.<sup>79</sup> Estirpes de VIH com redução da sensibilidade à zidovudina, o primeiro fármaco utilizado no tratamento da infecção, foram observadas pela primeira vez em 1989, cerca de três anos após este ter sido introduzido, verificando-se posteriormente o surgimento de resistências à maioria dos fármacos desenvolvidos.<sup>80</sup> Estas são causadas por uma ou mais alterações na estrutura genética do vírus as quais afetam a capacidade de um ou mais fármacos em bloquear a replicação viral. Todos os antirretrovirais usados atualmente, mesmo as classes mais recentes, estão em risco de se tornar parcial ou totalmente ineficazes face ao surgimento de novas mutações.<sup>10,81</sup>

Como forma de definir esta ameaça à contenção da epidemia de VIH, a OMS caracteriza a resistência aos antirretrovirais em 3 tipos. A resistência adquirida desenvolve-se quando mutações na estrutura do vírus surgem durante a replicação viral em indivíduos sob TAR e são selecionadas em contexto de adesão subótima, interrupção ou descontinuação da terapêutica, concentrações séricas do fármaco inadequadas ou combinações de antirretrovirais não otimizadas. A resistência transmitida é detetada em indivíduos previamente não infetados, sem histórico de exposição a antirretrovirais, aos quais é transmitido um vírus mutado. A resistência pré-tratamento é identificada em doentes a iniciar tratamento com exposição prévia a antirretrovirais, designadamente mulheres que receberam antirretrovirais para prevenção da transmissão vertical, indivíduos que fizeram profilaxia pré-exposição (PrEP) ou doentes que vão

reiniciar terapêutica após um período de interrupção sem falência virológica documentada.<sup>10,78</sup>

Para alguns antirretrovirais com a lamivudina (NRTI) e todos os NNRTI de primeira geração, apenas uma mutação – em particular as mutações M184V ou K103N – pode desencadear um elevado nível de resistência e inviabilizar a utilização do fármaco. Este achado foi relevante historicamente uma vez que os NNRTI efavirenz e nevirapina têm incorporado a maioria dos regimes de primeira linha nos países com recursos limitados, um dos motivos pelos quais o impacto da resistência aos antirretrovirais é notoriamente mais elevado nestes países. Para os outros NRTI e para a maioria dos inibidores da protease, é necessária a acumulação de várias mutações para que o mesmo nível de resistência seja alcançado. Relativamente aos inibidores da integrase - como por exemplo o dolutegravir - existem menos resistências reportadas, tendo surgido apenas em indivíduos sob tratamento com adesão irregular e mais frequentemente aos agentes de primeira geração com menor barreira genética (raltegravir e elvitegravir). Nenhum ensaio clínico reportou resistências ao bictegravir ou dolutegravir em indivíduos que estão a iniciar TAR com um destes antirretrovirais, o que motivou a alteração do regime de primeira linha.<sup>82</sup>

A resistência aos NNRTI e NRTI, como supramencionado, é um problema crescente nos países em desenvolvimento, dado que estes integram os regimes de primeira linha nestes países, a nevirapina em dose única era o principal fármaco utilizado na prevenção da transmissão vertical, e ainda pela maior prevalência do subtipo C nestas regiões, que se associa a uma maior resistência ao tenofovir. Num estudo internacional com 1926 doentes que reportaram falência terapêutica sob tratamento com tenofovir e lamivudina ou emtricitabina em associação a um NNRTI, a prevalência de mutações variou entre 20 a 60% para o tenofovir e 42 a 82% para o NNRTI dependendo da zona geográfica, sendo que as maiores prevalências remetem para a África Subsariana.<sup>11,83,84</sup>

Um estudo sobre o risco de falência terapêutica em indivíduos previamente expostos a antirretrovirais que iniciam ou reiniciam regimes baseados em NNRTI nos países em desenvolvimento verificou que o risco de falência após 12 meses de terapêutica era quase três vezes superior no grupo dos previamente expostos

*versus* os sem histórico de exposição, sendo que os níveis de resistência aos NNRTI chegaram a 40% nos indivíduos previamente expostos.<sup>43,65</sup>

Em 2012, a OMS reportou que a resistência aos antirretrovirais pré-tratamento atingiu 9% globalmente, subindo de 6,9% em 2010. Em 2016 vários países africanos apresentavam já níveis de resistência pré-tratamento acima de 10%, como Camarões com 19,3%, Costa do Marfim com 16,5%, Mali com 15,4%, Vietname com 14,7%, entre outros, e uma taxa de resistência específica aos NNRTI a variar entre 8,1% nos Camarões e 15,4% no Uganda. No entanto, o efavirenz e a nevirapina continuavam a ser usados em 86% e 14% dos adultos e 29% e 47% das crianças, respetivamente, para o tratamento de primeira linha.<sup>81,85-87</sup>

Esta problemática está a tornar-se cada vez mais preocupante tendo em conta que continuam a ser prescritos NNRTI de primeira geração à maioria dos doentes que iniciam TAR nestes países, independentemente de terem exposição prévia a antirretrovirais ou uma estirpe resistente e da alteração das recomendações internacionais, estando os indivíduos que vivem com VIH nesta região em maior risco de desenvolver falência do tratamento.<sup>88,89</sup> A exposição prévia autorreferida pode ser usada em unidades de saúde para identificar pessoas com risco aumentado de falência ao tratamento por resistência transmitida ou adquirida, suportando as diretrizes da OMS que recomenda a identificação de indivíduos a iniciar TAR que apresentem risco aumentado de resistência pré-tratamento derivado de exposições prévias, com priorização do tratamento com outras classes de fármacos nestas subpopulações. A proporção de pessoas que autorrelatam exposição prévia a antirretrovirais na altura de reiniciar terapêutica baseada em NNRTI é bastante elevada - num estudo da África do Sul, 24% dos 326 pacientes que iam iniciar terapêutica com NNRTI reportaram exposição prévia.<sup>43</sup>

Em crianças, esta resistência pré-tratamento está em muito associada à exposição perinatal à nevirapina e pode estar presente em até 60% das crianças com menos de seis meses nas quais esta intervenção preventiva inicial falha.<sup>44</sup> Um exemplo destas elevadas taxas de resistência é a prevalência observada em crianças recém-nascidas infetadas por VIH de um programa de prevenção de transmissão materno-infantil no Togo, onde em 121 de 201 crianças

recentemente diagnosticadas (60,2%) foram observadas mutações que conferem resistência a antirretrovirais.<sup>27</sup> A profilaxia neonatal com esquemas de TAR com dois ou três antirretrovirais poderá reduzir a prevalência de resistências em crianças infetadas para menos de 12%. Evidência de diversos estudos sugere a superioridade dos regimes com lopinavir/ritonavir sobre os regimes com nevirapina em eficácia e segurança para crianças com menos de três anos, independentemente de terem ou não sido expostas à nevirapina previamente. Adicionalmente, crianças tratadas com nevirapina parecem ter maiores taxas de resistência aos NNRTI que as tratadas com efavirenz.

Relativamente à prevenção da transmissão materno-infantil, dado que uma dose única de nevirapina se tem demonstrado cada vez menos eficaz e está associada a uma maior resistência subsequente aos regimes com NNRTI, defende-se a progressão para um regime duplo ou triplo. O estudo Kesho Bora realizado na África do Sul, Burkina Faso e Quênia demonstrou taxas de resistência de 17,1% em mães que receberam dose única de nevirapina com zidovudina *versus* 1,4% nas que receberam terapêutica antirretroviral tripla. Deste modo, conclui-se que a terapêutica tripla é superior à associação de nevirapina com zidovudina como forma de prevenção da transmissão vertical.<sup>44</sup>

No que toca ao uso da PrEP, embora esta não se encontre diretamente relacionada com o surgimento de resistências, a adesão irregular pode associar-se a seroconversão e a transmissão de estirpes resistentes também é possível, pelo que é recomendado rastreio regular para VIH neste contexto. À medida que um maior número de pessoas tem acesso à PrEP via internet ou outros canais fora dos sistemas de saúde aumenta o risco de má adesão à terapêutica e rastreio irregular, elevando o risco de infeção sob PrEP sem transição imediata para um programa de tratamento. No entanto, os estudos nesta área têm demonstrado que a preocupação com o surgimento de resistências aos antirretrovirais associados à PrEP não deve ser razão para limitar o seu acesso, tendo sido demonstrado num estudo que avaliou os primeiros 20 anos de terapêutica antirretroviral e PrEP na África Subsaariana sendo apenas 4% da resistência atribuída a PrEP, comparada com os 50 a 63% associados à TAR e os 40 a 50% relacionados com as resistências transmitidas.<sup>90</sup> Embora os resultados sejam positivos, será necessária uma monitorização ativa dos

programas de PrEP a longo prazo, para comprovar que os potenciais benefícios da PrEP superam o risco de surgimento de resistências associadas.<sup>44,91</sup>

Nos indivíduos sem exposição prévia, uma revisão sistemática analisou a prevalência de resistência aos antirretrovirais e reportou que a prevalência de genótipos do vírus com pelo menos uma mutação de resistência ao tratamento aumentou de 3,7 para 7,4% na região da África Ocidental e Austral entre os 5 e 9 anos após a instituição dos programas de TAR.<sup>92</sup>

## **TESTES DE DETEÇÃO DE RESISTÊNCIAS**

Todos estes estudos previamente citados demonstram a necessidade imperativa de melhorar as estratégias de detecção destas resistências. Os principais testes utilizados são os testes genotípicos, fenotípicos e a monitorização da carga viral, já mencionada anteriormente. Tal como para a quantificação da carga viral, também para os testes de resistência existe escassez de recursos em países em desenvolvimento, como é o caso dos países da África Subsaariana, uma vez que são dispendiosos e requerem uma infraestrutura laboratorial significativa. Ainda que idealmente devessem ser realizados, a OMS não recomenda o seu uso por rotina para indivíduos que se encontram a iniciar terapêuticas de 1ª ou 2ª linha nos países em desenvolvimento, exceto se resistência pré-tratamento nacional exceder os 10%. No entanto, apenas um pequeno número de países da África Subsaariana tem laboratórios de genotipagem de VIH acreditados pela OMS, pelo que mesmo nos países com prevalências superiores aos 10% estes testes dificilmente estão disponíveis.<sup>93</sup>

Nos países desenvolvidos, todos os doentes que vão iniciar TAR, mesmo que sem exposição prévia a antirretrovirais, realizam genotipagem e testes de resistência de forma a que os profissionais de saúde consigam escolher o regime mais adequado para cada indivíduo sendo que os indivíduos com exposição prévia a antirretrovirais podem realizar ainda testes fenotípicos de modo a selecionar a melhor combinação de antirretrovirais para o sucesso da próxima linha de tratamento. Os testes genotípicos analisam a sequência genética do

DNA viral para avaliar se existe alguma mutação que confira resistência na estrutura dessa estirpe em comparação com o DNA da estirpe selvagem do vírus. Os testes fenotípicos avaliam o impacto das mutações que conferem resistência na prática, testando a dose necessária de antirretrovirais para interromper a replicação viral separadamente para cada fármaco.<sup>94,95</sup>

## **FATORES DE RESISTÊNCIA**

A resistência aos antirretrovirais pode surgir por uma série de diferentes fatores, que podem ser divididos em quatro grandes categorias – individuais do paciente, dos programas de tratamento, do regime aplicado e fatores específicos de resistência ao vírus.<sup>85,96</sup> Vários fatores individuais podem condicionar a adesão à terapêutica e aumentar o risco de resistências, sendo exemplos a falta de conhecimento e compreensão sobre a doença e as implicações da interrupção do tratamento, regimes complexos, e o abuso de álcool ou outras substâncias.<sup>53</sup> As crianças enfrentam desafios únicos por dependerem de terceiros para a administração da terapêutica e por existirem menos opções de tratamento.<sup>97</sup>

Relativamente às barreiras relacionadas com os programas de tratamento, estas referem-se à carência de recursos humanos e infraestruturas e aos desafios decorrentes da dispensa da terapêutica em larga escala e a nível local, não só no que concerne à disponibilização dos fármacos, mas também ao seu transporte e distribuição pelas farmácias e unidades de saúde, os quais podem afetar a capacidade de cada indivíduo em manter o tratamento.<sup>85</sup>

No que se refere aos fatores relacionados com o regime terapêutico, estes associam-se à seleção de antirretrovirais específicos que podem aumentar ou diminuir a probabilidade de desenvolvimento de resistências. No caso concreto de África, relacionam-se mais frequentemente com a utilização em larga escala de regimes baseados em NNRTI, agentes de mais baixa barreira genética e, tal como referido, já associados a elevadas taxas de resistência nesta região, bem como por prescrição de esquemas subótimos, de como é exemplo a terapêutica

com nevirapina e zidovudina. Por outro lado, os regimes de único comprimido em dose fixa associam-se a uma maior probabilidade de adesão à terapêutica.<sup>98</sup>

Os fatores relacionados com o vírus referem-se à resistência intrínseca ao tipo ou subtipo de VIH. Por exemplo, VIH-2 é intrinsecamente resistente aos NNRTI.<sup>99</sup> Outro exemplo são as mutações do análogo da timidina associadas à terapêutica com zidovudina e estavudina, que podem desenvolver-se mais rapidamente em pessoas com VIH subtipo C.<sup>100</sup> Estes fatores virológicos são incontornáveis, mas se o profissional de saúde estiver ciente deles, pode controlar a progressão da resistência selecionando outros antirretrovirais.

## **IMPACTO DA RESISTÊNCIA AOS ANTIRRETROVIRAIS**

Estudos-modelo têm sido conduzidos de forma a compreender qual o impacto projetado da resistência aos antirretrovirais até 2030 na ausência de mudanças nos regimes terapêuticos e testes de resistência. Na África Subsaariana, se o nível de resistência for superior ou igual a 10%, até 2030 estas resistências deverão ser responsáveis por 890 mil mortes - 16% do total de mortes por SIDA; 450 mil novas infeções por VIH - 9% do total novas infeções; e por um custo adicional na terapêutica antirretroviral de 6,5 mil milhões de dólares extra - cerca de 8% do total de custos da TAR. Mesmo que o nível de resistência seja inferior a 10% o impacto projetado sobre a epidemia manter-se-á significativo com 710 mil mortes, 380 mil novas infeções e cinco mil milhões de dólares em custos extra com TAR até 2030.<sup>101</sup>

À medida que a prevalência de resistências na região Africana aumenta, e caso não sejam tomadas novas medidas, o impacto na sociedade, na economia e na saúde será bastante negativo. Doentes infetados com estirpes resistentes têm uma menor probabilidade de atingir supressão virológica, maior probabilidade de entrar em falência e descontinuar o tratamento, maior probabilidade de adquirir novas mutações de resistência e maior morbimortalidade associada. Prevenir, monitorizar e gerir o impacto destas resistências é, portanto, fundamental para sustentar as conquistas já efetuadas no controlo da epidemia, melhorar os

resultados do tratamento, proteger o investimento e garantir a sustentabilidade a longo prazo.

Paralelamente, é essencial determinar qual a direção a investir para combater os problemas clínicos de cada país/região. Em julho de 2017, a OMS lançou um plano de ação global para responder à resistência aos antirretrovirais e um relatório sobre as resistências aos antirretrovirais. O Plano de Ação Global 2017–2021 centra-se em cinco objetivos principais - apoiar os países na prevenção da resistência aos antirretrovirais por meio de intervenções para fortalecer os programas de tratamento; promover a monitorização eficaz; fomentar a pesquisa e inovação; aumentar a capacidade laboratorial e garantir o domínio do país no controlo desta questão. Estes objetivos focam-se em alcançar os alvos previamente definidos pela OMS, providenciar os antirretrovirais mais eficazes a todas as pessoas que vivem com VIH e prevenir o contágio de todas as pessoas em risco de contrair a infeção, nomeadamente as mulheres grávidas e a amamentar, crianças e adolescentes e outras populações de elevado risco. Este Plano de Ação Global abre a possibilidade de trabalho coletivo e colaborativo para aumentar a consciencialização e capacitar os países envolvidos para conduzir investigação, identificar financiamento sustentável e promover plataformas comuns aos sistemas de saúde para abordar este problema.<sup>88,89</sup>

Na vigilância da evolução destas resistências, ações prioritárias devem incluir a introdução de sistemas mais robustos para aquisição dos fármacos e acesso à monitorização da carga viral, permitindo a mudança oportuna e apropriada para regimes de TAR de segunda e terceira linha; um melhor seguimento dos doentes em tratamento e ainda o fortalecimento da integração e consciencialização da comunidade para esta temática.<sup>10</sup>

Já em 2001 a OMS havia desenvolvido uma estratégia de vigilância no sentido de ajudar os países a monitorizar as resistências aos antirretrovirais e a providenciar dados fiáveis para identificar na prática o impacto das resistências em cada região. Esta estratégia incluía a vigilância das resistências pré-tratamento em todos os adultos a iniciarem o tratamento de primeira linha; das resistências adquiridas em adultos e crianças já em tratamento; e das resistências em crianças com idade inferior a 18 meses.<sup>85</sup> Posteriormente, em 2015, foi atualizada e passou a incluir também a monitorização de um conjunto

de indicadores de alerta precoce (IAP) para resistência aos antirretrovirais em todas as clínicas de seguimento dos doentes que vivem com VIH.<sup>102</sup> Estes indicadores têm como objetivo permitir aos países uma visão abrangente do impacto da resistência aos antirretrovirais e dos programas de TAR em vigor no país ao longo do tempo, otimizando políticas de saúde, nomeadamente na implementação de suporte contínuo aos doentes para potenciar a adesão à terapêutica, garantindo que compreendam os perigos das interrupções do tratamento; treino contínuo dos profissionais de saúde para prevenir alterações prematuras dos regimes; assim como investigação e inovação para fortalecer os sistemas de saúde, prevenindo a escassez de fármacos e criando um banco de dados eletrónico nas unidades de saúde.

A monitorização anual destes indicadores fornece um meio relativamente fácil e barato para avaliar fatores relacionados ao surgimento de resistências em ambientes de recursos limitados e deve, portanto, ser integrado nos programas nacionais de combate à epidemia de VIH.<sup>62</sup> Especificamente, os indicadores de alerta precoces incluem:

- Avaliação se os regimes de tratamento são prescritos de forma ideal e de acordo com as diretrizes nacionais ou internacionais, reportando a percentagem de todas as prescrições de TAR que são consistentes com as diretrizes de forma a garantir o abandono dos regimes de monoterapia ou terapêutica dupla em favor da terapêutica tripla e identificação dos doentes que abandonam efetivamente o regime, quando esse é composto por determinados fármacos que são descontinuados por toxicidade ou ineficácia;
- Avaliação do *follow-up* aos 12 meses, constatando a percentagem de pessoas com resultados clínicos desconhecidos um ano após o início do tratamento. Os pacientes são registrados como em seguimento e tratamento na clínica, em seguimento mas com interrupção do tratamento, transferido, falecido ou perdido no seguimento. No entanto, muitos desses pacientes que se encontram perdidos no seguimento podem ser "transferências silenciosas", ou seja, pacientes que foram admitidos numa outra clínica sem notificação, sendo altamente provável que estes

doentes sofram interrupções do tratamento. A clínica deve ter um mínimo de seguimento após o início do tratamento;

- Avaliação da interrupção da TAR aos 12 meses, referindo os pacientes que não permanecem em tratamento ou sofrem interrupções do mesmo. É particularmente importante porque a mortalidade é mais alta nos primeiros dois anos após o início do tratamento.
- Avaliação da pontualidade da consulta e da aquisição do tratamento, uma vez que falhas de apenas 48 horas tem sido demonstrado estarem ligadas a um maior risco de desenvolvimento de resistências. Embora seja difícil controlar a adesão de um doente à terapêutica, é possível inferi-la através de algumas aproximações, como por exemplo se o doente recolhe a medicação a tempo e se é pontual nas consultas de seguimento. Foi já sugerida a administração da terapêutica antirretroviral através de uma estratégia de observação direta como a utilizada para monitorizar o tratamento da tuberculose, no entanto esta estratégia apresentou resultados conflitantes, particularmente em África - após 10 anos de implementação, as taxas de conclusão do tratamento variam entre 37 a 78%.
- Avaliação do inventário de fármacos, dado que a aquisição e a gestão das cadeias de fornecimento e transporte dos mesmos pelo país são componentes essenciais do acesso à TAR pela população e a falta de *stock* de antirretrovirais está ligada à má adesão. Esses dados estão relacionados com a capacidade de uma farmácia de manter um fornecimento de rotina contínuo dos principais medicamentos usados na área.
- Monitorização da supressão virológica, na qual a quantificação da carga viral assume particular importância - é necessário garantir que os doentes têm acesso regular à monitorização da carga viral, avaliado pela percentagem de indivíduos com pelo menos uma determinação da carga viral a cada 12 meses<sup>31,35</sup>

A monitorização pouco dispendiosa destes fatores clínicos potencialmente contornáveis pode ser usada para identificar lacunas existentes na prestação de

serviços e na qualidade dos programas e corrigi-las. A OMS recomenda, assim, a avaliação anual desses indicadores de alerta precoce através da implementação de diretrizes com estratégias para atenuar o impacto de VIH no setor da saúde.<sup>43</sup>

Em geral, é necessário reunir esforços para diminuir os níveis de perda de seguimento, melhorar a adesão e prevenir a escassez de fármacos. Dados de 59 países e de mais de 12 mil clínicas referentes a doentes sob TAR entre 2005 e 2014 mostraram que, globalmente, 20% dos indivíduos perderam o seguimento e apenas um ano após o início do tratamento, chegando a perto de 30% na África Ocidental e Central. A nível mundial apenas 74% dos infetados por VIH permaneceram em TAR após 12 meses, sendo que na África Ocidental e Central foram apenas 64% e 59%, respetivamente.<sup>85</sup>

Através da monitorização destes indicadores foi possível fazer mudanças nos programas de tratamento, melhorando a eficiência dos mesmos com uma subsequente melhoria dos resultados em saúde. Os indicadores de alerta precoce desempenham um papel importante na compreensão da variabilidade no desempenho clínico dentro do país, o que pode ajudar à tomada de decisão sobre a alocação dos recursos nas unidades mais necessitadas.

Para garantir o fornecimento adequado e regular de TAR bem como os recursos humanos para triagem e aconselhamento e acompanhamento ao longo do tempo são necessários recursos financeiros e de profissionais de saúde significativos. o limite mínimo necessário para fornecer serviços básicos de saúde é de 2,28 médicos/enfermeiros por 1000 habitantes, sendo que a África Subsaariana se encontra com valores muito inferiores ao citado. Os sistemas de saúde em África geralmente não dispõem de recursos adequados às necessidades, o que pode prejudicar a implementação do plano recomendado pela OMS. Restrições significativas incluem a falta de experiência na realização de testes de resistência; fraca capacidade laboratorial para apoiar uma ampliação da determinação da carga viral e de deteção das resistências; profissionais de saúde com elevadas cargas de trabalho; e restrições à disponibilidade dos antirretrovirais.

Diversos estudos sugerem que, embora as pessoas que vivem com infeção por VIH estejam altamente motivadas para tomar os antirretrovirais conforme

prescrito, restrições como falta de *stock* de medicamentos, custos de transporte, longos tempos de espera, fome, estigma, efeitos adversos da medicação e falta de aconselhamento apropriado diminuem as suas intenções de manter a adesão à terapêutica, colocando-se em risco de um tratamento subótimo associado ao surgimento de resistências, que por sua vez comprometem os resultados do tratamento, tanto a nível individual como populacional.

Dados os desafios ambientais, económicos e sociais enfrentados pelos países e as várias vertentes nas quais a resposta às resistências cria dificuldades aos sistemas nacionais, as atividades relacionadas com a monitorização, prevenção e resposta a essas resistências podem não ser priorizadas, especialmente na alocação de recursos. Sem a consciência e a compreensão dos potenciais efeitos e do risco de perder os muitos ganhos já obtidos nas últimas duas décadas, esta problemática poderá não receber a atenção de que necessita.<sup>10</sup>

De forma a compreender este impacto a nível da população e apoiar a tomada de decisão do país, é necessária a monitorização de rotina dos serviços de saúde na distribuição da TAR, bem como a vigilância nacional representativa das resistências. No entanto, pelas limitações financeiras, de profissionais e estabelecimentos de saúde, desafios geográficos e prioridades concorrentes, muitos países africanos não conseguem ainda gerar dados completos e precisos em grande escala.

As diretrizes de tratamento e as políticas de prescrição de medicamentos normalmente baseiam-se em resultados de ensaios clínicos aleatorizados, no entanto esses estudos geralmente fornecem pouco *insight* sobre a eficácia das intervenções no mundo real, uma vez que os ensaios clínicos geralmente têm critérios rígidos de inclusão e exclusão e requerem um acompanhamento e monitorização rigorosos dos indivíduos, sendo a adesão normalmente melhor do que no atendimento de rotina. Os estudos de observação de *coorte* geralmente são mais capazes de fornecer dados generalizáveis relativos a um grande número de doentes em ambientes que refletem as intervenções no mundo real, no entanto a escassez de dados de vigilância das resistências na região africana apresenta desafios para avaliar e prevenir o surgimento e transmissão das mesmas.<sup>31</sup>

## COVID-19 e VIH

A pandemia de COVID-19 teve um grande impacto a nível global, no entanto em algumas populações este foi mais severo, sendo uma delas os doentes que vivem com VIH, particularmente os residentes em países em desenvolvimento.

Com as restrições impostas verificou-se uma diminuição acentuada do rastreio de VIH com consequência no número de indivíduos positivos identificados, bem como no número de indivíduos recentemente diagnosticados com introdução de TAR e na monitorização dos que já se encontravam em tratamento, com consequentes menores taxas de supressão virológica.

Um estudo realizado em KwaZulu-Natal, na África do Sul, demonstrou uma redução de quase 50% no rastreio do VIH e na introdução de TAR no início do confinamento. Outro estudo na África do Sul revelou um decréscimo de 33% na contagem de células CD4+ e de 22% na monitorização carga viral no primeiro mês de confinamento face aos dois meses anteriores. Em adição, estudos realizados no Quênia reportaram uma diminuição de 15 a 30% no número de testes de rastreio realizados em abril de 2020 em comparação com os realizados nos três meses prévios. Estudos-modelo sobre o impacto que a interrupção da TAR estimaram que, no pior cenário, uma interrupção da TAR por seis meses em 50% dos pacientes resultaria em 296 mil mortes adicionais por VIH.

A evidência demonstra um grande declínio na adesão aos programas de rastreio, tratamento e monitorização pelas pessoas com VIH, no entanto estes parecem estar gradualmente a voltar aos valores pré-pandemia. Ainda assim, é importante procurar alternativas para esta população, tais como o rastreio e entrega da medicação antirretroviral no domicílio.<sup>103,104</sup>

Apesar disto, a pandemia por SARS-CoV2 pode ainda ter um efeito positivo em relação à infeção por VIH, na medida em que pode abrir portas para que se olhe para o VIH de uma nova forma, fomentando a investigação e pesquisa de soluções a nível global para o controlo da mesma, tal como com SARS-CoV2.

## CONCLUSÃO

Apesar dos benefícios indiscutíveis da TAR na morbimortalidade relacionada com a infeção por VIH, o sucesso a longo prazo dos programas de tratamento é ameaçado pelo surgimento e disseminação de resistências aos antirretrovirais. Ainda assim, esta preocupação não deve impedir a expansão global do tratamento.

O desenvolvimento destas resistências tem implicações significativas de saúde pública, tais como a limitação na resposta à TAR, a restrição às opções de tratamento futuras, o aumento dos custos de tratamento e a criação de um reservatório para a transmissão de estirpes resistentes a indivíduos recém-infetados.

Os sistemas nacionais de saúde em muitos países em desenvolvimento encontram sérios impasses ao desenvolvimento dos programas de tratamento de VIH que podem facilitar o desenvolvimento de resistências, como o recurso a regimes de baixo custo menos toleráveis e com efeito subótimo; o acesso limitado à monitorização da carga viral; a escassez de medicamentos; e sistemas de saúde pobres para apoiar a adesão a longo prazo.<sup>22</sup>

De forma a alcançar as metas estipuladas para controlar VIH/SIDA, os países deverão usar todas as ferramentas disponíveis, pelo que ações para prevenir as resistências aos antirretrovirais em pessoas sob TAR devem ser intensificadas para minimizar o surgimento e transmissão das mesmas.<sup>88</sup>

O aumento da prevalência das resistências, associado ao facto de África ter a maior percentagem da população mundial de pessoas infetadas por VIH, requer uma resposta colaborativa a fim de minimizar o enorme custo para a vida humana e para o desenvolvimento da região, garantindo que África continue o seu sucesso no combate à epidemia de VIH/SIDA.<sup>10</sup>

A monitorização dos indicadores de alerta precoce ajudará os países a otimizar os programas de tratamento e prevenir as resistências aos antirretrovirais, identificando áreas de maior carência.<sup>85</sup>

Apenas uma abordagem concertada a nível mundial permitirá enfrentar esta epidemia, sendo para isso necessário: alinhar políticas de saúde a nível global; desenvolver e seguir diretrizes baseadas na evidência, realizando para isso estudos clínicos em contínuo; reforçar os sistemas de saúde através de uma gestão eficiente da cadeia de aquisição dos fármacos, do desenvolvimento das infraestruturas existentes e dos recursos financeiros com mecanismos de financiamento autorrenováveis para sustentar o acesso ao tratamento de VIH para dezenas de milhões de pessoas em todo o mundo.<sup>80</sup>

Apesar de, desde a identificação do vírus em 1984, terem sido reunidos vários esforços de investigação rumo a uma vacina para VIH, esta ainda não foi alcançada. Foram apresentados resultados promissores em fevereiro de 2021 na Conferência de Investigação para a Prevenção do VIH (HIVR4P), no entanto a equipa de investigadores revela que mesmo que este avanço se torne eficaz, ainda teremos largos anos pela frente até que este se torne aplicável, pelo que, de momento, o caminho para o controlo da epidemia se deve basear sobretudo nos métodos de diagnóstico e de tratamento de VIH.<sup>105</sup>

À medida que surgem novas tecnologias, incluindo métodos de diagnóstico mais simples e acessíveis e antirretrovirais mais robustos e melhor tolerados a preços também mais acessíveis, bem como novos esforços políticos de investimento nas unidades de saúde e adoção e implementação de novas diretrizes, tanto à escala nacional como global, torna-se claro que o objetivo de acabar com a epidemia de VIH/SIDA é alcançável, mas apenas se o mundo usar estrategicamente os enormes recursos humanos, técnicos e financeiros à sua disposição, sendo que o resultado não servirá apenas para acabar uma longa luta contra esta epidemia, mas também como uma inspiração para campos mais amplos da saúde global e do desenvolvimento internacional.<sup>26</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1. WHO. (2019). *World Health Organization Global Health Observatory Data*. <https://www.who.int/gho/hiv/en/>
2. P J Kanki et al. (1999). Human immunodeficiency virus type 1 subtypes differ in disease progression. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 179, Issue 1, January 1999, Pages 68–73. <https://doi.org/10.1086/314557>.
3. Campbell-Yesufu OT and Gandhi RT. (2011). Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 52, Issue 6, 15 March 2011, Pages 780–787. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq248>
4. UNAIDS. (2020). *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS DATA*.
5. Charlotte Boullé et al (2016) Virologic Failure and Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance in Rural Cameroon With Regard to the UNAIDS 90-90-90 Treatment Targets. *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 3, Issue 4, Fall 2016, ofw233. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw233>.
6. Joseph Kagaayi and David Serwadda, (2016) The History of the HIV/AIDS Epidemic in Africa. *Current HIV/AIDS Reports* volume 13, pages 187–193. <https://doi.org/10.1007/s11904-016-0318-8>.
7. Portia C. Mutevedzi and Marie-Louise Newell (2014) The changing face of the HIV epidemic in sub-Saharan Africa, *Tropical Medicine and International Health*, volume 19 no 9 pp 1015–1028. <https://doi.org/10.1111/tmi.12344>
8. Kristin L Dunkle et al. (2008). New heterosexually transmitted HIV infections in married or cohabiting couples in urban Zambia and Rwanda: an analysis of survey and clinical data. VOLUME 371, ISSUE 9631, P2183-2191, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60953-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60953-8).
9. UNAIDS. (2019). *A spotlight on adolescent girls and young women - Women and HIV*
10. WHO Africa. (2019). *Preventing and Responding to HIV Drug Resistance in the African Region Regional Action Plan 2019-2023*

11. Anna Grimsrud et al (2016) CD4 count at antiretroviral therapy initiation and the risk of loss to follow-up: results from a multicentre cohort study. *J Epidemiol Community Health* 70(6):549-55. <https://doi.org/10.1136/jech-2015-206629>
12. Andrew F Auld et al. (2017) Trends in Prevalence of Advanced HIV Disease at Antiretroviral Therapy Enrollment - 10 Countries, 2004-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 558-563. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6621a3>.
13. Jeffrey W Eaton et al. (2019). Optimizing HIV testing services in sub-Saharan Africa: cost and performance of verification testing with HIV self-tests and tests for triage. *Journal of the International AIDS Society* 22(S1):e25237. <https://doi.org/10.1002/jia2.25237>
14. Mathieu Maheu-Giroux et al. (2019). National HIV testing and diagnosis coverage in sub-Saharan Africa: a new modeling tool for estimating the 'first 90' from program and survey data. *AIDS Volume 33 - Issue - p S255-S269*. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002386>
15. Sylvia K Muyingo et al. (2008). Patterns of individual and population-level adherence to antiretroviral therapy and risk factors for poor adherence in the first year of the DART trial in Uganda and Zimbabwe. *AIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: August 1, 2008 - Volume 48 - Issue 4 - p 468-475*. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31817dc3fd>.
16. Muwanga A et al. (2008). *Losses to follow-up in a large ART program in Uganda*. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections
17. Joseph Kwong-Leung Yu et al. (2007). True outcomes for patients on antiretroviral therapy who are "lost to follow-up" in Malawi. *Bull World Health Organ* 85(7):550-4. <https://doi.org/10.2471/blt.06.037739>.
18. Ingrid V Bassett and Rochelle P Walensky. (2010). Integrating HIV screening into routine health care in resource-limited settings. *Clin Infect Dis.* 50(Suppl 3): S77–S84. <https://doi.org/10.1086/651477>.
19. Mark J Siedner et al. (2015). Trends in CD4 count at presentation to care and treatment initiation in sub-Saharan Africa, 2002-2013: a meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 60, Issue 7, 1 April 2015, Pages 1120–1127. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu1137>.

20. Monisha Sharma, Roger Ying, Gillian Tarr and Ruanne Barnabas. (2015). Systematic review and meta-analysis of community and facility-based HIV testing to address linkage to care gaps in sub-Saharan Africa. *Nature* volume 528, pages S77–S85. <https://doi.org/10.1038/nature16044>.
21. Charlene Harichund and M Moshabela. (2018). Acceptability of HIV Self-Testing in Sub-Saharan Africa: Scoping Study. *AIDS and Behavior* volume 22, pages 560–568. <https://doi.org/10.1007/s10461-017-1848-9>.
22. T. M. Rossouw. (2014). *Editorial Commentary: Monitoring Early Warning Indicators for HIV Drug Resistance in South Africa: Challenges and Opportunities*. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 58, Issue 11, 1 June 2014, Pages 1615–1617, <https://doi.org/10.1093/cid/ciu114>
23. Kevin M De Cock, Joseph L Barker, Rachel Baggaley and Wafaa M El Sadr (2019). Where are the positives? HIV testing in sub-Saharan Africa in the era of test and treat. *AIDS* 2019 Feb 1;33(2):349-352. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002096>.
24. Tonderai Mabuto et al. (2019). HIV testing services in healthcare facilities in South Africa: a missed opportunity. *Journal of the International AIDS Society*. <https://doi.org/10.1002/jia2.25367>
25. Kristin M Wall et al. (2019). HIV testing and counselling couples together for affordable HIV prevention in Africa. *Int J Epidemiol*. 2019 Feb 1;48(1):217-227. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy203>.
26. UNAIDS. (2014). 90-90-90 *An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic*
27. Milagros Moreno et al. (2017) HIV drug resistance in Africa: an emerging problem that deserves urgent attention. *AIDS* 31(11):1637-1639. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001536>.
28. T Sonia Boender et al. (2016). Accumulation of HIV-1 drug resistance after continued virological failure on first-line ART in adults and children in sub-Saharan Africa. *J Antimicrob Chemother* 71(10):2918-27. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw218>
29. World Health Organization. (2017). *Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy*

30. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. (2015). A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 373(9):808-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507198>.
31. René de Waal et al. (2018). HIV drug resistance in sub-Saharan Africa: public health questions and the potential role of real-world data and mathematical modelling. *J Virus Erad* 4(Suppl 2):55-58.
32. Stefan Baral et al. (2012). Burden of HIV among female sex workers in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 12(7):538-49. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70066-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70066-X).
33. Paula Braitstein et al. (2006). Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 367(9513):817-24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68337-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68337-2).
34. Jeffrey S A Stringer et al. (2006). Rapid scale-up of antiretroviral therapy at primary care sites in Zambia: feasibility and early outcomes. *JAMA* 296(7):782-93. <https://doi.org/10.1001/jama.296.7.782>.
35. Stephen D Lawn, Anthony D Harries, Xavier Anglaret, Landon Myer and Robin Wood. (2008). Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. *AIDS* 22(15):1897-908. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32830007cd>.
36. Stephen D Lawn et al. (2006). Determinants of mortality and nondeath losses from an antiretroviral treatment service in South Africa: implications for program evaluation. *Clin Infect Dis* 43(6):770-6. <https://doi.org/10.1086/507095>.
37. Heiko Karcher, Austin Omondi, John Odera, Andrea Kunz and Gundel Harms. (2007). Risk factors for treatment denial and loss to follow-up in an antiretroviral treatment cohort in Kenya. *Trop Med Int Health* 12(5):687-94. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2007.01830.x>.
38. Asgeir Johannessen et al. (2008). Predictors of mortality in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in a rural hospital in Tanzania. *BMC Infect Dis* 8:52. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-52>.
39. Morna Cornell et al. (2012). Gender differences in survival among adult patients starting antiretroviral therapy in South Africa: a multicentre cohort

- study. PLoS Med. 9(9):e1001304.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001304>.
40. Eric Druyts et al. (2013). Male sex and the risk of mortality among individuals enrolled in antiretroviral therapy programs in Africa: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 27(3):417-25.  
<https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328359b89b>.
41. Edward J Mills et al. (2011). Life expectancy of persons receiving combination antiretroviral therapy in low-income countries: a cohort analysis from Uganda. *Ann Intern Med* 155(4):209-16.  
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-4-201108160-00358>.
42. Andrew Boulle et al (2008). Antiretroviral therapy and early mortality in South Africa. *Bull World Health Organ* 86(9):678-87.  
<https://doi.org/10.2471/blt.07.045294>.
43. Ravindra K Gupta et al. (2018). HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Infect Dis* 18(3):346-355. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30702-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30702-8).
44. Raph L Hamers, Kim C E Sigaloff, Cissy Kityo, Peter Mugenyi and Tobias F Rinke de Wit. (2013). Emerging HIV-1 drug resistance after roll-out of antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa. *Curr Opin HIV AIDS* 8(1):19-26. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32835b7f94>.
45. World Health Organization. (2019). *Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens*.
46. Southern African HIV Clinicians Society guidelines for antiretroviral therapy in adults: 2020 update
47. Martin W G Brinkhof<sup>1</sup>, Mar Pujades-Rodriguez, Matthias Egger. (2009). Mortality of patients lost to follow-up in antiretroviral treatment programmes in resource-limited settings: systematic review and meta-analysis. PLoS One 4(6):e5790.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005790>.
48. Frédérique Chammartin et al. (2018). Outcomes of Patients Lost to Follow-up in African Antiretroviral Therapy Programs: Individual Patient Data

- Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 67(11):1643-1652. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy347>.
49. Louise C Ivers, David Kendrick, Karen Doucette. (2005). Efficacy of antiretroviral therapy programs in resource-poor settings: a meta-analysis of the published literature. *Clin Infect Dis* 41(2):217-24. <https://doi.org/10.1086/431199>.
50. Martin W G Brinkhof et al. (2008). Early loss of HIV-infected patients on potent antiretroviral therapy programmes in lower-income countries. *Bull World Health Organ* 86(7):559-67. <https://doi.org/10.2471/blt.07.044248>.
51. Leonardo Palombi et al. (2009). Incidence and predictors of death, retention, and switch to second-line regimens in antiretroviral- treated patients in sub-Saharan African Sites with comprehensive monitoring availability. *Clin Infect Dis* 48(1):115-122. <https://doi.org/10.1086/593312>
52. Elvin H Geng et al. (2010). Tracking a sample of patients lost to follow-up has a major impact on understanding determinants of survival in HIV-infected patients on antiretroviral therapy in Africa. *Trop Med Int Health* 15 Suppl 1(Suppl 1):63-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2010.02507.x>.
53. Edward J Mills et al. (2006). Adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa and North America: a meta-analysis. *JAMA* 296(6):679-90. <https://doi.org/10.1001/jama.296.6.679>.
54. Teresa K Smith de Cherif et al. (2009). Early severe morbidity and resource utilization in South African adults on antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis* 9:205. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-205>.
55. Nathan Ford et al. (2010). Early adherence to antiretroviral medication as a predictor of long-term HIV virological suppression: five-year follow up of an observational cohort. *PLoS One* 5(5):e10460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010460>.
56. Christopher J Hoffmann et al. (2011). Changing predictors of mortality over time from cART start: implications for care. *J Acquir Immune Defic Syndr* 58(3):269-76. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31823219d1>.
57. Sydney Rosen, Matthew P Fox, Christopher J Gill. (2007). Patient retention in antiretroviral therapy programs in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med* 4(10):e298. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040298>.

58. Rishikesh P Dalal et al. (2008). Characteristics and outcomes of adult patients lost to follow-up at an antiretroviral treatment clinic in Johannesburg, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 47(1):101-7. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31815b833a>.
59. Elena Losina et al. (2009). Cost-effectiveness of preventing loss to follow-up in HIV treatment programs: a Côte d'Ivoire appraisal. *PLoS Med* 6(10):e1000173. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000173>.
60. Catherine Orrell, David R Bangsberg, Motasim Badri and Robin Wood. (2003). Adherence is not a barrier to successful antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS* 17(9):1369-75. <https://doi.org/10.1097/00002030-200306130-00011>.
61. Dumessa Edessa, Mekonnen Sisay and Fekede Asefa. (2019). Second-line HIV treatment failure in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 14(7):e0220159. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220159>.
62. World Health Organization. (2021). *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection*.
63. Kim Ce Sigaloff and Tobias Floris Rinke de Wit. (2015). ART in sub-Saharan Africa: the value of viral load monitoring. *The Lancet HIV* 2(7). [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00109-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00109-5)
64. Abla A Konou et al. (2015). Alarming rates of virological failure and drug resistance in patients on long-term antiretroviral treatment in routine HIV clinics in Togo. *AIDS* 29(18):2527-30. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000906>.
65. Nicholas I Paton et al. (2014). Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV therapy in Africa. *N Engl J Med* 371(3):234-47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311274>.
66. T C Quinn et al (2000). Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 342(13):921-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM200003303421303>.
67. G C John and J Kreiss. (1996) Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Epidemiol Rev* 1996;18(2):149-57. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a017922>.

68. Patricia M Flynn et al. (2018). Prevention of HIV-1 Transmission Through Breastfeeding: Efficacy and Safety of Maternal Antiretroviral Therapy Versus Infant Nevirapine Prophylaxis for Duration of Breastfeeding in HIV-1-Infected Women With High CD4 Cell Count (IMPAACT PROMISE): A Randomized, Open-Label, Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 77(4):383-392. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001612>.
69. Ezekiel Luoga et al. (2018). Brief Report: No HIV Transmission From Virally Suppressed Mothers During Breastfeeding in Rural Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr* ;79(1):e17-e20. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001758>.
70. Catriona Waitt et al. (2018). Does U=U for breastfeeding mothers and infants? Breastfeeding by mothers on effective treatment for HIV infection in high-income settings. *Lancet HIV* 5(9):e531-e536. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(18\)30098-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(18)30098-5).
71. Stephanie Bispo, Lana Chikhungu, Nigel Rollins, Nandi Siegfried and Marie-Louise Newell. (2017). Postnatal HIV transmission in breastfed infants of HIV-infected women on ART: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc* 20(1):21251. <https://doi.org/10.7448/IAS.20.1.21251>.
72. Lynne M Mofenson. (2010). Protecting the next generation--eliminating perinatal HIV-1 infection. *N Engl J Med* 362(24):2316-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1004406>.
73. Michael C Thigpen et al. (2012). Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 367(5):423-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110711>.
74. Jared M Baeten et al. (2012). Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 367(5):399-410. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1108524>.
75. Timothy B Hallett et al. (2011). Optimal uses of antiretrovirals for prevention in HIV-1 serodiscordant heterosexual couples in South Africa: a modelling study. *PLoS Med* 8(11):e1001123. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001123>.

76. Rochelle P Walensky et al. (2012). The cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis for HIV infection in South African women. *Clin Infect Dis* 54(10):1504-13. <https://doi.org/10.1093/cid/cis225>.
77. WHO (2012) 'Using early warning indicators to prevent HIV drug resistance'
78. WHO (2016) 'Global action plan for HIV drug resistance 2016–2021'
79. Stanford University. *HIV drug resistance database*. 'Major Non-Nucleoside RT Inhibitor (NNRTI) Resistance Mutations
80. Warren Stevens, Steve Kaye and Tumani Corrah. (2004). Antiretroviral therapy in Africa. *BMJ*. 328(7434): 280-282. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7434.280>
81. WHO (2017) *HIV drug resistance report*
82. Daniel R Kuritzkes. (2018). Resistance to Dolutegravir—A Chink in the Armor?. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 218, Issue 5, pages 673–675. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy186>
83. Ross S Milne et al. (2019). Minority and majority pretreatment HIV-1 drug resistance associated with failure of first-line nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor antiretroviral therapy in Kenyan women. *AIDS* 33(6):941-951. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002134>.
84. TenoRes Study Group. (2016). Global epidemiology of drug resistance after failure of WHO recommended first-line regimens for adult HIV-1 infection: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 16(5):565-575. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00536-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00536-8).
85. WHO (2016) 'Global report on early warning indicators of HIV drug resistance'
86. Nicole Ngo-Giang-Huong et al. (2019). Prevalence of pretreatment HIV drug resistance in West African and Southeast Asian countries. *J Antimicrob Chemother* 74(2):462-467. <https://doi.org/10.1093/jac/dky443>.
87. WHO (2018) 'Global Action Plan on HIV Drug Resistance 2017–2021: 2018 progress report'
88. WHO. (2017). *Global Action Plan on HIV drug resistance 2017-2021*
89. WHO. (2019). *HIV Drug Resistance report*
90. David A M C van de Vijver et al. (2013). Preexposure prophylaxis will have a limited impact on HIV-1 drug resistance in sub-Saharan Africa: a

- comparison of mathematical models. *AIDS* 27(18):2943-51. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000433237.63560.20>.
91. WHO (2015) 'Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV'
92. Ravindra K Gupta et al. (2012). Global trends in antiretroviral resistance in treatment-naive individuals with HIV after rollout of antiretroviral treatment in resource-limited settings: a global collaborative study and meta-regression analysis. *Lancet* 380(9849):1250-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61038-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61038-1).
93. Inzaule, S. et al. (2016) 'Affordable HIV drug-resistance testing for monitoring of antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa' *The Lancet Infectious Diseases* VOLUME 16, ISSUE 11, E267-E275. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30118-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30118-9).
94. i-base (2014) 'Resistance 4: Resistance tests and interpreting test results' <https://i-base.info/ttfa/hiv-and-drug-resistance/resistance-4-resistance-tests-and-interpreting-test-results/> (acessado a 16 Abril 2021)
95. ClinicalInfo. (2021) 'Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>. (acessado a 18 de Abril)
96. Silvia Bertagnolio et al. (2012). Determinants of HIV drug resistance and public health implications in low- and middle-income countries. *Antivir Ther* 17(6):941-53. <https://doi.org/10.3851/IMP2320>.
97. Lance S Rintamaki, Terry C Davis, Silvia Skripkauskas, Charles L Bennett and Michael S Wolf. (2006). Social stigma concerns and HIV medication adherence. *AIDS Patient Care STDS* 20(5):359-68. <https://doi.org/10.1089/apc.2006.20.359>.
98. Andrew D Lubber. (2005). Genetic barriers to resistance and impact on clinical response. *MedGenMed* 7(3):69.
99. ClinicalInfo. (2021) 'Special Populations': *Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the*

- United States*. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/whats-new-guidelines> (acessado a 18 de Abril)
100. Lindiwe Skhosana et al. (2015). High prevalence of the K65R mutation in HIV-1 subtype C infected patients failing tenofovir-based first-line regimens in South Africa. *PLoS One* 10(2):e0118145. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118145>.
  101. Andrew N Phillips et al. (2017). c Drug Resistance on HIV/AIDS-Associated Mortality, New Infections, and Antiretroviral Therapy Program Costs in Sub-Saharan Africa. *Journal of Infectious Diseases* 215(9):1362-1365. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix089>.
  102. WHO. (2015). '*HIV drug resistance surveillance guidance – 2015 update*'
  103. Kristie C. Waterfield, Gulzar H. Shah, Gina D. Etheredge and Osaremhen Ikhile (2021) Consequences of COVID-19 crisis for persons with HIV: the impact of social determinants of health. *BMC Public Health* 21, 299. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10296-9>
  104. Jienchi Dorward et al. (2021). The impact of the COVID-19 lockdown on HIV care in 65 South African primary care clinics: an interrupted time series analysis. *The Lancet* VOLUME 8, ISSUE 3, E158-E165. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30359-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30359-3)
  105. Emily Sohn. (2021). *The four-decade quest for an HIV vaccine yields new hope*. National Geographic. <https://www.nationalgeographic.com/science/article/the-four-decade-quest-for-an-hiv-vaccine-yields-new-hope> (acessado a 11 de Junho)