



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

INGRIDT HILDEGARD VOGLER

**EFETIVIDADE DO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL DE
PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS NAS
MACRORREGIÕES NORTE E LESTE DO ESTADO DO
PARANÁ**

Londrina
2018

INGRIDT HILDEGARD VOGLER

**EFETIVIDADE DO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL DE
PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS NAS
MACRORREGIÕES NORTE E LESTE DO ESTADO DO
PARANÁ**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, do
Centro de Ciências da Saúde da Universidade
Estadual de Londrina

Orientadora: Prof^a. Dra. Edna Maria Vissoci
Reiche

Londrina
2018

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Vogler, Ingridt Hildegard.

Efetividade do Tratamento Antirretroviral de Pessoas Vivendo com HIV/AIDS nas Macrorregiões Norte e Leste do Estado do Paraná / Ingridt Hildegard Vogler. - Londrina, 2018.
132 f.

Orientador: Edna Maria Vissoci Reiche.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2018.
Inclui bibliografia.

1. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida - Tese. 2. Carga Viral - Tese. 3. Terapia Antirretroviral de Alta Atividade - Tese. 4. Epidemiologia - Tese. I. Reiche, Edna Maria Vissoci. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

INGRIDT HILDEGARD VOGLER

**EFETIVIDADE DO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL DE PESSOAS
VIVENDO COM HIV/AIDS NAS MACRORREGIÕES NORTE E LESTE
DO ESTADO DO PARANÁ**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, do
Centro de Ciências da Saúde da Universidade
Estadual de Londrina

BANCA EXAMINADORA - TITULARES

Orientadora: Prof^a. Dra. Edna Maria Vissoci
Reiche Universidade Estadual de Londrina -
UEL

Prof^a. Dra. Elaine Regina Delicato de Almeida
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof^a. Dra. Elma Mathias Dessunti
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof^a. Dra. Jaqueline Dario Capobiango
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Marcell Alysson Batisti Lozovoy
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 17 de abril de 2018.

INGRIDT HILDEGARD VOGLER

**EFETIVIDADE DO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL DE PESSOAS
VIVENDO COM HIV/AIDS NAS MACRORREGIÕES NORTE E LESTE
DO ESTADO DO PARANÁ**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, do
Centro de Ciências da Saúde da Universidade
Estadual de Londrina

BANCA EXAMINADORA - SUPLENTE

Prof^a. Dra. Andrea Name Colado Simão
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof^a. Dra. Helena Kaminami Morimoto
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 17 de Abril de 2018.

Dedico este trabalho a
Mathilde Pauline Vogler (*in memoriam*)
e
Adelaide Jose Vaz (*in memoriam*)

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora pela caminhada de longos anos, como minha professora, chefe, orientadora, conselheira e amiga; e sobretudo por ter acreditado no meu potencial e ter apoiado a realização deste trabalho.

Agradeço aos professores que fizeram parte da minha banca de Qualificação e Defesa por todas as relevantes contribuições para a melhoria do trabalho.

Agradeço aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina que contribuíram para minha formação com suas grandes experiências.

Agradeço aos colegas do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina que vivenciaram o tempo de sala de aula comigo; foram várias experiências de aprendizado e compartilhamento, que com certeza enriqueceram a todos nós.

Agradeço aos funcionários e docentes dos setores de Imunologia Clínica e Diagnóstico Molecular do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina pelo apoio e paciência.

Agradeço à minha família pelo apoio emocional e carinho, sem os quais teria sido quase impossível chegar até aqui.

“E não nos cansemos de fazer o bem, pois, se não desistirmos, colheremos no tempo certo”

Paulo de Tarso

VOGLER, Ingridt Hildegard. **Efetividade do tratamento antirretroviral de pessoas vivendo com HIV/Aids nas Macrorregiões Norte e Leste do Estado do Paraná.** 2018. 132f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2018.

RESUMO

Introdução: O Ministério da Saúde do Brasil estima que, aproximadamente, 0,39% da população brasileira encontra-se infectada pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1). O tratamento com medicamentos antirretrovirais é gratuito, garantido por lei e viabilizado pelo Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Este órgão desenvolveu uma logística nacional para a distribuição de medicamentos antirretrovirais e para o monitoramento laboratorial do tratamento de pacientes diagnosticados com o HIV-1. A cascata de cuidados é a ferramenta de avaliação das etapas de cuidado em HIV, sobretudo no que se refere ao diagnóstico da infecção, ao uso de terapia antirretroviral (TARV) e à supressão viral, que constituem o foco da Meta 90-90-90 proposta pela UNAIDS para o combate da epidemia.

Objetivo: Este trabalho teve como objetivo avaliar a efetividade do tratamento antirretroviral em indivíduos vivendo com HIV/Aids nas macrorregiões Norte e Leste do Estado do Paraná.

Material e Métodos: Trata-se de um estudo transversal, com coleta retrospectiva de dados sociodemográficos e dos resultados da contagem de linfócitos T CD4⁺ e carga viral do HIV-1 dos pacientes atendidos no período de 2012 a 2015. O levantamento dos dados foi realizado pelo Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL) que disponibiliza informações dos pacientes como sexo, idade, local de residência, grau de escolaridade e o histórico de exames laboratoriais para monitoramento da terapia antirretroviral. A efetividade da TARV foi avaliada em três abordagens diferentes: a cascata de cuidados, a frequência de resposta imunológica e/ou virológica nos municípios de pequeno, médio e grande porte e a estabilização da resposta imunológica em indivíduos com supressão virológica.

Resultados: Foram incluídos um total de 4106, 4651, 4876 e 5030 pacientes vinculados no cuidado contínuo do HIV-1 nos anos de 2012 a 2015, respectivamente, considerando flutuações anuais devido a entrada de novos casos pelo diagnóstico ou migração e a saída por óbito ou migração de pacientes para outras localidades. A frequência de indivíduos retidos em cuidado mostrou uma tendência de estabilização na faixa de 81,7% a 86,9% no período. Entre os indivíduos vinculados no cuidado, verificou-se um aumento progressivo no número de pacientes que faziam uso de TARV de 69,9% (2012) para 78,4% (2015), e na taxa de supressão viral de 50,2% (2012) para 57,1% (2015). Considerando apenas os indivíduos em uso de TARV, a frequência de supressão viral manteve-se estável na faixa de 66,4% a 72,8%. Mulheres, indivíduos mais velhos e aqueles diagnosticados há mais tempo apresentaram melhores taxas de retenção no cuidado, uso de TARV e supressão viral. Em pacientes em uso de TARV, a frequência das respostas imunológica, virológica e completa foi de 72,7%, 68,2% e 57,1%, respectivamente. Estas mesmas frequências apresentaram níveis mais baixos entre os indivíduos vivendo em municípios de pequeno porte e foram de 69,8%, 64,6% e 53,0%, respectivamente. Nas cidades de pequeno porte, os pacientes apresentaram maior chance de ser do sexo feminino, de ter baixa escolaridade e de ter sido diagnosticado há seis anos ou mais, quando comparado aos municípios de grande porte. Em indivíduos em uso de TARV que realizaram exames de monitoramento nos quatro anos de estudo e que foram classificados como apresentando resposta virológica sustentada, não sustentada e não-resposta, a frequência de resposta imunológica persistentemente acima de 350 células/ μ L foi de 94,1%, 81,8% e 71,9%, respectivamente. A chance de um indivíduo que apresentou resposta virológica sustentada e contagem inicial de linfócitos T CD4⁺ acima de 350 células/ μ L manter este limiar nos próximos três anos foi 39 vezes maior quando comparado a indivíduos com contagem inicial inferior a 350 células/ μ L. Indivíduos do sexo

feminino e indivíduos adultos jovens com idade entre 15-29 anos apresentaram maior chance de pertencer aos grupos de respondedores virológicos não-sustentados e não-respondedores, quando comparado ao grupo de respondedores virológicos sustentados.

Conclusão: O presente estudo demonstrou um panorama do monitoramento do tratamento de pacientes com HIV-1 em parte da rede pública do Estado do Paraná no período de 2012 a 2015, com boas taxas de retenção em cuidados, uso de TARV e supressão viral. A frequência das respostas imunológica, virológica e completa apresentou-se em níveis significativamente mais baixos entre indivíduos vivendo em municípios de pequeno porte. Os resultados mostraram aumento no uso da TARV no período, mas ainda é necessário melhorar as taxas de supressão virológica. Ficou comprovado que a contagem de linfócitos T CD4⁺ pode ser descontinuada para indivíduos com resposta imunológica superior a 350 células/ μ L e carga viral indetectável. O reconhecimento das nossas diferenças sociodemográficas deve suscitar ferramentas para a implementação de ações que permitam corrigir os rumos em busca das metas 90-90-90 em nossa população.

Palavras-chave: Carga Viral. Efetividade. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. Sistema Único de Saúde. Terapia Antirretroviral de Alta Atividade.

VOGLER, Ingridt Hildegard. **Effectiveness of antiretroviral treatment in people living with HIV/Aids in North and East Macroregions of Paraná State.** 2018. 132p. Thesis. (Doctorate in Health Sciences) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2018.

ABSTRACT

Introduction: Brazilian Ministry of Health estimates that about 0.39% of the population is infected with the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). Treatment with antiretroviral drugs is cost free, guaranteed by law, and available by the Department of STD, Aids and Viral Hepatitis of the Ministry of Health. This department has developed a national logistics for distribution of antiretroviral drugs and for laboratory monitoring of patients diagnosed with HIV-1. The cascade of care is a tool for assessing the steps of HIV care, especially diagnosis of infection, use of antiretroviral therapy (cART) and viral suppression, which are the focus of the 90-90-90 target proposed by UNAIDS against the epidemic.

Objective: This study aimed to evaluate the effectiveness of antiretroviral treatment in people living with HIV/Aids in part of Paraná State.

Material and methods: This is a cross-sectional study conducted in Northern and Eastern Macroregions of Paraná State. All HIV-1 patients that were in laboratory monitoring from 2012 to 2015 were included in analysis. Data collection was performed by the Laboratory Examination Control System (SISCEL), which provides data such as sex, age, place of residence, educational level, and the history of laboratory tests used for the monitoring of therapy. The effectiveness of cART was evaluated in three different approaches: the cascade of care, the frequency of immunologic and/or virologic responses in small, medium and large municipalities and the stabilization of the immunologic response in individuals with virologic suppression.

Results: We included a total of 4106, 4651, 4876 and 5030 patients linked to care during the calendar years of 2012 to 2015, respectively, considering annual fluctuations due to the entry of new cases by diagnosis or migration and the exit by death or migration of patients to other locations. The frequency of individuals retained in care showed a tendency of stabilization among the range of 81.7% and 86.9% in the period. Among individuals linked to care during the study period, there was a progressive increase in the frequency of patients on cART from 69.9% (2012) to 78.4% (2015), and in the viral load suppression from 50.2% (2012) to 57.1% (2015). Considering only those on cART, the frequency of viral suppression remained stable in the range of 66.4% to 72.8%. Women, older individuals and those diagnosed for longer time showed better rates of retention in care, use of cART and viral suppression. Among patients on cART, the frequency of immunologic, virologic and complete responses was 72.7%, 68.2% and 57.1%, respectively. These same frequencies were lower among individuals living in small municipalities, and were of 69.8%, 64.6% and 53.0%, respectively. In small cities, patients were more likely to be female, to have low educational level and to have been diagnosed for six years or more when compared to large municipalities. For those patients on cART that have been monitored during all the four years and were classified as having sustained, non-sustained, or missing virologic responses, the frequency of CD4⁺ count persistently above 350 cells/ μ L was 94.1%, 81.8% and 71.9%, respectively. The chance for an individual having sustained virologic response and initial CD4⁺ count above 350 cells/ μ L to maintain this threshold for the next three years was 39 times higher when compared to patients with an initial CD4⁺ count of less than 350 cells/ μ L. Female and young adults of 15-29 years old were more likely to belong to the non-sustained response and no-response groups when compared to the sustained virologic response group.

Conclusion: The present study showed an overview of HIV-1 treatment monitoring in part of the public network in Paraná State, Brazil, in the period of 2012 to 2015, with good rates of retention in care, cART use and viral load suppression. The frequencies of immunologic, virologic and complete responses to cART were significantly lower among individuals living in small municipalities. The results showed that cART use increased over the time, but virologic

suppression rates must be improved. It was found that CD4⁺ count can be discontinued for individuals with immune response greater than 350 cells/ μ L and undetectable viral load. The recognition of our sociodemographic differences must generate tools for implementing actions that allow us to correct the guidelines for 90-90-90 goals in our population.

Keywords: Viral Load. Effectiveness. Acquired Immunodeficiency Syndrome. Unified Health System. Antiretroviral Therapy, Highly Active.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|------------------|---|----|
| Figura 1: | Medicamentos antiretrovirais aprovados pela <i>Food and Drug Administration (FDA)</i> dos Estados Unidos, em formulações únicas ou combinações..... | 19 |
| Figura 2: | Introdução pelo Ministério da Saúde do Brasil de novos medicamentos antiretrovirais na rede pública do Sistema Único de Saúde (SUS)..... | 23 |
| Figura 3: | Recomendações sobre terapia antirretroviral em adultos assintomáticos, publicadas pelo Ministério da Saúde do Brasil em sucessivas atualizações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, considerando o valor mínimo da contagem de linfócitos T CD4 ⁺ para início do tratamento..... | 27 |
| Figura 4: | Distribuição dos laboratórios da rede pública executores dos testes de contagem de linfócitos T CD4 ⁺ nas unidades federativas do Brasil..... | 30 |
| Figura 5: | Distribuição dos laboratórios da rede pública executores dos testes de carga viral do HIV-1 nas unidades federativas do Brasil..... | 31 |
| Figura 6: | Mapa político do Estado do Paraná, contendo a divisão em macrorregionais de Saúde do Sistema Único de Saúde (SUS)..... | 34 |
| Figura 7: | Área do Estado do Paraná atendida pelo setor de Diagnóstico Molecular do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina, Estado do Paraná, para a realização de exames de carga viral do HIV-1 e contagem de linfócitos T CD4 ⁺ | 38 |
| Figura 8: | Hierarquização dos municípios do Estado do Paraná inseridos no estudo segundo a densidade populacional..... | 43 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------|---|
| ABC | Abacavir – antirretroviral da classe ITRN |
| AIDS | Síndrome da imunodeficiência adquirida |
| APV | Amprenavir – antirretroviral da classe IP |
| ATV | Atazanavir – antirretroviral da classe IP |
| AZT | Zidovudina – antirretroviral da classe ITRN |
| cART | Terapia antirretroviral combinada |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| ddC | Zalcitabina – antirretroviral da classe ITRN |
| ddI | Didanosina – antirretroviral da classe ITRN |
| DIAHV | Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais |
| DLV | Delavirdina – antirretroviral da classe ITRNN |
| DRV | Darunavir – antirretroviral da classe IP |
| DST | Doenças Sexualmente Transmissíveis |
| d4T | Estavudina – antirretroviral da classe ITRN |
| EFZ | Efavirenz – antirretroviral da classe ITRNN |
| ENF | Enfuvirtida (T20) – antirretroviral da classe de Inibidor de Fusão |
| ETR | Etravirina – antirretroviral da classe ITRNN |
| EUA | Estados Unidos da América |
| FPV | Fosamprenavir – antirretroviral da classe IP |
| HBV | Vírus da hepatite B |
| HCV | Vírus da hepatite C |
| HIV-1 | Vírus da imunodeficiência humana tipo 1 |
| HU | Hospital Universitário |
| IBGE | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística |
| IDV | Indinavir – antirretroviral da classe IP |
| IP | Inibidor da Protease |
| IST | Infecções Sexualmente Transmissíveis |
| ITRN | Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo |
| ITRNN | Inibidor da Transcriptase Reversa Não-análogo de Nucleosídeo |
| LAC | Laboratório de Análises Clínicas |

| | |
|--------|--|
| LPV | Lopinavir – antirretroviral da classe IP |
| LT | Linfócito T |
| MVQ | Maraviroque – antirretroviral da classe de Antagonista de Correceptor CCR5 |
| NFV | Nelfinavir – antirretroviral da classe IP |
| NVP | Nevirapina – antirretroviral da classe ITRNN |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PDR | Plano Diretor de Regionalização |
| RAL | Raltegravir – antirretroviral da classe de Inibidor da Integrase |
| RS | Regional de Saúde |
| RTV | Ritonavir – antirretroviral da classe IP |
| SAE | Serviços de Assistência Especializada |
| SISCEL | Sistema de Controle de Exames Laboratoriais |
| SQV | Saquinavir – antirretroviral da classe IP |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TARV | Terapia antirretroviral combinada |
| TDF | Tenofovir – antirretroviral da classe ITRN |
| TPV | Tipranavir – antirretroviral da classe IP |
| UEL | Universidade Estadual de Londrina |
| 3TC | Lamivudina – antirretroviral da classe ITRN |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 17 |
| 1.1 | A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO HIV-1..... | 18 |
| 1.2 | O TRATAMENTO DOS PACIENTES COM HIV PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE..... | 21 |
| 1.2.1 | A Cascata de Cuidados | 24 |
| 1.2.2 | O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas | 26 |
| 1.2.3 | A Rede Nacional de Laboratórios Públicos | 29 |
| 1.3 | A ESTRUTURA DE REGIONALIZAÇÃO DO SUS..... | 32 |
| 1.3.1 | A Regionalização do Sistema de Saúde no Estado do Paraná | 33 |
| 2 | JUSTIFICATIVA | 35 |
| 3 | OBJETIVOS | 36 |
| 3.1 | OBJETIVO GERAL | 36 |
| 3.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 36 |
| 4 | MATERIAL E MÉTODOS | 37 |
| 4.1 | DELINEAMENTO..... | 37 |
| 4.2 | LOCAIS DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO..... | 37 |
| 4.3 | POPULAÇÃO | 40 |
| 4.4 | AMOSTRAGEM..... | 40 |
| 4.4.1 | Critérios de Inclusão | 40 |
| 4.4.2 | Critérios de Exclusão..... | 41 |
| 4.5 | AMOSTRA | 41 |
| 4.5.1 | Artigo 1 | 41 |
| 4.5.2 | Artigo 2 | 42 |
| 4.5.3 | Artigo 3 | 42 |
| 4.6 | DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E LABORATORIAIS..... | 42 |
| 4.7 | ANÁLISE ESTATÍSTICA | 44 |
| 4.8 | COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA | 45 |
| 4.9 | PESQUISA BIBLIOGRÁFICA | 45 |

| | | |
|----------|--|-----|
| 5 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 47 |
| 5.1 | ARTIGO 1 | 48 |
| 5.2 | ARTIGO 2 | 69 |
| 5.3 | ARTIGO 3 | 86 |
| 6 | CONCLUSÕES | 108 |
| 7 | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 110 |
| | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 112 |
| | ANEXOS | 119 |
| | PARECER DA CAPEC/HU Nº 092/2015..... | 119 |
| | PARECER CEP/UEL Nº 1.053.745..... | 120 |
| | CARTA AO EDITOR DO ARTIGO 1..... | 123 |
| | COMUNICAÇÃO DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 1 | 125 |
| | CARTA AO EDITOR DO ARTIGO 2..... | 126 |
| | TERMO DE CONCORDÂNCIA – ARTIGO 2 | 128 |
| | COMUNICAÇÃO DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 2..... | 129 |
| | CARTA AO EDITOR DO ARTIGO 3..... | 130 |
| | COMUNICAÇÃO DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 3..... | 132 |

1 1 INTRODUÇÃO

2

3 Na década de 1980 surgiram os primeiros casos descritos da síndrome da
4 imunodeficiência adquirida (Aids), uma consequência da infecção pelo vírus da
5 imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) que logo tomaria proporções de epidemia mundial.
6 Segundo dados estatísticos publicados pela UNAIDS, até o ano de 2015 existiam 36,7
7 milhões de pessoas vivendo com o HIV-1 no mundo. Além disso, mais de 1,9 milhões de
8 novos casos são diagnosticados a cada ano e 15,8 milhões de pessoas no mundo estão
9 recebendo tratamento para o HIV-1 (UNAIDS, 2016). Dados do Ministério da Saúde do
10 Brasil mostram que cerca de 842.710 casos de HIV/Aids foram notificados no Brasil entre os
11 anos de 1980 e 2016; destes, 169.207 casos foram registrados na Região Sul do país e
12 41.254 casos no estado do Paraná (BRASIL, 2016). O número de indivíduos infectados
13 ainda é alto, apesar das inúmeras ações de saúde para esclarecimento sobre a infecção
14 pelo HIV-1 e Aids que são divulgadas constantemente na mídia. Em 2014, a taxa de
15 prevalência de indivíduos vivendo com HIV/Aids era estimada em 0,39% da população
16 brasileira (BRASIL, 2015a).

17 No início da década de 80, no Brasil, os primeiros casos de Aids identificados
18 envolviam predominantemente homens de maior escolaridade, homossexuais, e/ou
19 pertencentes a grupos de risco, como os usuários de drogas injetáveis e os hemofílicos.
20 Após três décadas, a doença apresenta características epidemiológicas e clínicas diferentes
21 daquelas inicialmente observadas, marcada pelos processos de feminização,
22 heterossexualização, pauperização, envelhecimento e interiorização da epidemia (BRASIL,
23 2012; FONSECA et al., 2000; SILVA et al., 2013, 2010).

24 No período de 1980 a 2016, a distribuição geral dos casos de Aids em homens e
25 mulheres foi de 65,1% e 34,9%, respectivamente. No período de 1980 até 2002, observou-
26 se um aumento na participação das mulheres nos casos de Aids. Porém, no período de
27 2003 a 2008, a razão entre homens e mulheres ficou em 1,5:1, e a partir de 2009, observou-
28 se um aumento nos casos em homens, chegando a uma razão entre homens e mulheres
29 de 2,1:1 no ano de 2015 (BRASIL, 2016).

30 Um estudo brasileiro, realizado no período de 1980 a 2008, indicou que os casos
31 de Aids estão aumentando 1,5 vezes mais rápido em pessoas com 50 anos ou mais quando
32 comparado à população total, e que indivíduos com idade acima de 50 anos representam
33 9,64% dos casos novos de Aids notificados no país, com uma incidência anual de 7,8 casos
34 por 100.000 habitantes (CARVALHO; CÂMARA, 2012). Idosos sexualmente ativos podem

1 ser particularmente vulneráveis à infecção pelo HIV-1, devido a aspectos comportamentais
2 como o baixo uso de preservativos (DRIEMEIER et al., 2012).

3 Um outro estudo brasileiro verificou que o processo da difusão da Aids entre os
4 estados ao longo do tempo (1987-1996) parece ter se iniciado nas grandes metrópoles ou
5 em cidades com grandes populações (DIAS; NOBRE, 2001). Posteriormente, um outro
6 estudo conduzido entre 2002 e 2006 observou que as cidades com populações maiores
7 tiveram uma tendência à redução ou à estabilidade na epidemia, enquanto as cidades
8 menores apresentaram tendência ao aumento nas taxas anuais de incidência da Aids
9 (GRANGEIRO; ESCUDER; CASTILHO, 2010).

10

11 1.1 A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO HIV-1

12

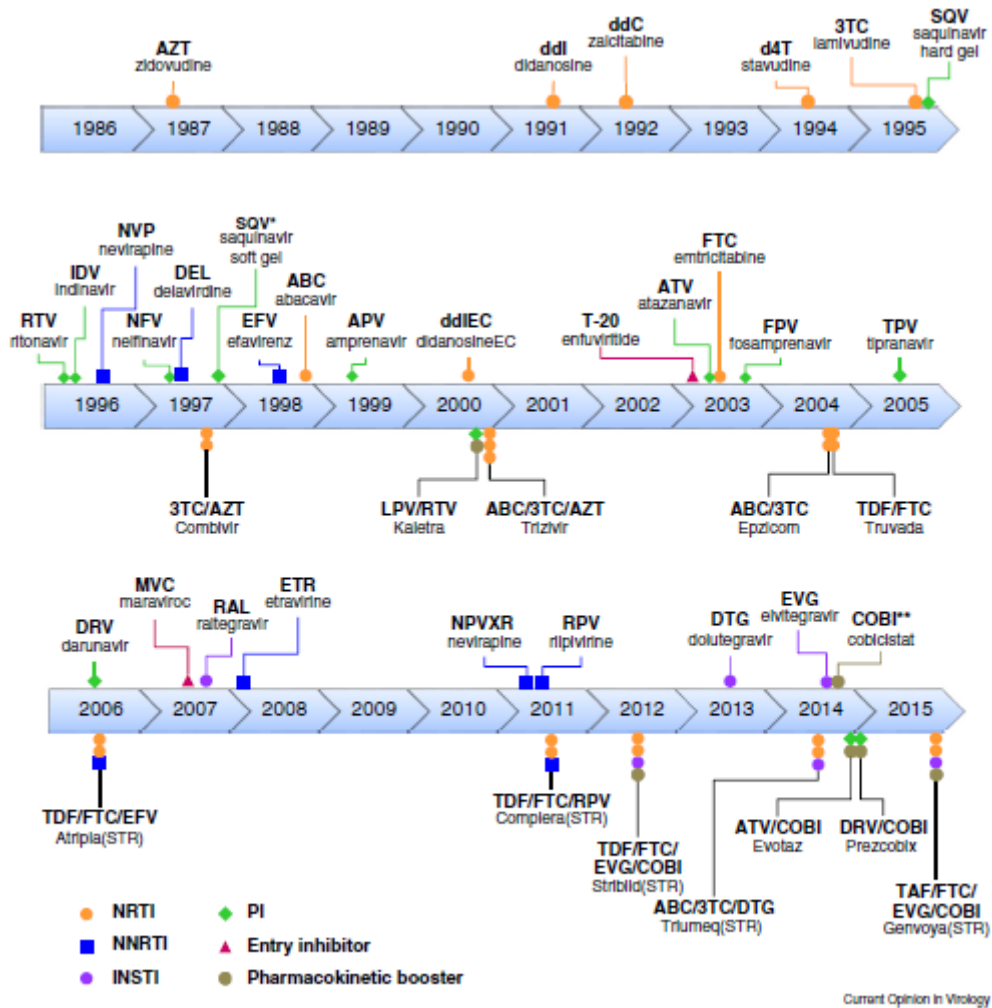
13 Na história natural da infecção pelo HIV-1 ocorre a destruição dos linfócitos T
14 CD4⁺ e a conseqüente degeneração da imunidade celular do indivíduo infectado até levá-lo
15 à morte pela reativação de infecções latentes ou aparecimento de neoplasias (CHINEN;
16 SHEARER, 2002; LEVY, 2009).

17 O uso da terapia antirretroviral combinada (TARV) suprime a replicação viral e
18 com isto aumenta o número de células T CD4⁺ periféricas em um processo trifásico, em que
19 a taxa média de reconstituição nos primeiros seis meses de terapia é de 20-30 células/ μ L
20 por mês, passando a 5-10 células/ μ L por mês num período que dura até o final do segundo
21 ano de terapia, e chegando à última fase que se estende até cerca de sete anos de
22 tratamento, em que a elevação no número de linfócitos T CD4⁺ é de cerca de 2-5 células/ μ L
23 por mês (CORBEAU; REYNES, 2011; GUIHOT et al., 2010; LE MOING et al., 2002; LOK et
24 al., 2010).

25 Atualmente, existem seis classes de medicamentos antirretrovirais que têm
26 como alvo importantes moléculas envolvidas na entrada, replicação intracelular e maturação
27 das partículas virais. Com isto, ocorre a inibição da replicação do vírus e o retardo no
28 processo de comprometimento do sistema imunológico do indivíduo infectado. Estas classes
29 de medicamentos incluem os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo
30 (ITRN), os inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo (ITRNN), os
31 inibidores da protease (IP), os inibidores da integrase, o inibidor de fusão e o antagonista de
32 correceptor CCR5 (CIHLAR; FORDYCE, 2016). Os medicamentos aprovados pelo órgão

1 regulador dos Estados Unidos da América (EUA), *Food and Drug Administration (FDA)* ao
 2 longo do tempo, em formulações simples ou combinadas, são mostrados na Figura 1.

3



4

5 **Figura 1: Medicamentos antiretrovirais aprovados pela *Food and Drug Administration***
 6 **(*FDA*) dos Estados Unidos, em formulações únicas ou combinações**

- 7
- 8 • NRTI ou ITRN (inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo)
 - 9 • NNRTI ou ITRNN (inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo)
 - 10 • INSTI (Inibidor da integrase)
 - 11 • PI ou IP (inibidores da protease)
 - 12 • *Entry inhibitor* (Inibidor de fusão e Antagonista de correceptor CCR5)

13 Formulações: ER (*enteric-coated*); XR (*extended release*); STR (*single-tablet regimen*)

14 *Saquinavir *soft gel* (Fortovase) já não é mais comercializado.

15 **COBI não possui atividade antirretroviral; trata-se de um potenciador farmacocinético
 16 (*booster*) que é usado para aumentar a exposição sistêmica do EVG e dos inibidores da protease ATV ou DRV.

17 FONTE: Cihlar & Fordyce, 2016

18

1 Estudos mostram que ainda é muito grande a proporção de indivíduos que inicia
2 tardiamente a TARV. Uma pesquisa envolvendo 84.694 pacientes brasileiros, virgens de
3 tratamento, que iniciaram a TARV entre os anos de 2003 a 2006, constatou que, apesar do
4 acesso gratuito ao medicamento, 41% dos indivíduos iniciaram a terapia quando o sistema
5 imunológico já estava bastante debilitado, indicando que o diagnóstico da infecção acontece
6 muito tardiamente (SOUZA-JR; SZWARCOWALD; CASTILHO, 2007). Outro estudo de corte
7 transversal realizado em Belo Horizonte (BH), Minas Gerais, apontou que 68% dos
8 pacientes atendidos em um serviço da cidade de BH iniciaram o tratamento com TARV
9 quando já apresentavam contagem de linfócitos T CD4⁺ inferior a 200 células/ μ L de sangue
10 ou sintomas clínicos graves. Neste mesmo estudo, 79% dos pacientes com diagnóstico
11 tardio da infecção pelo HIV-1 iniciaram a terapia em intervalo inferior a 120 dias após a
12 primeira consulta médica, uma evidência da gravidade do quadro clínico destes pacientes
13 ao chegarem ao serviço de saúde (FERNANDES et al., 2009).

14 O grande desafio no uso de medicamentos antirretrovirais é manter uma
15 resposta terapêutica adequada. Espera-se que ocorra a supressão da carga viral (resposta
16 virológica) associada à reconstituição do sistema imunológico (resposta imunológica). Em
17 alguns casos, verifica-se uma discordância entre a resposta imunológica e virológica. A falha
18 terapêutica está associada a inúmeros fatores como baixa adesão ao tratamento, potência
19 virológica insuficiente, fatores farmacológicos, resistência viral, início tardio da TARV, baixa
20 contagem de células T CD4⁺ no início da TARV e idade avançada (BRASIL, 2015b;
21 CASOTTI et al., 2011; HOFER; SCHECHTER; HARRISON, 2004).

22 A resposta imunológica é considerada presente para valores de linfócitos T CD4⁺
23 maiores que 350 células/ μ L. Carga viral do HIV-1 com resultados abaixo de 50 cópias/mL
24 (<1,70 log₁₀ cópias/mL) indicam supressão viral, ou presença de resposta virológica. A
25 presença de resposta imunológica e virológica conjuntas caracteriza uma resposta completa
26 à TARV (FALSTER et al., 2009). A resposta virológica pode se manter durante longos
27 períodos, caracterizando uma resposta virológica sustentada (ENGSIG et al., 2010; EVANS
28 et al., 2014; MOORE; KERULY, 2007; TERZIAN et al., 2012).

29 A adesão intermitente também pode levar ao acúmulo de mutações de
30 resistência do vírus HIV-1 ao fármaco, impedindo a futura supressão virológica, mesmo na
31 presença de uma subsequente melhora na aderência. Por isso, o objetivo primário do
32 monitoramento clínico e laboratorial da TARV é detectar precocemente a presença de
33 viremia, a fim de se obter a supressão virológica com a melhora da aderência sem mudança
34 de esquema terapêutico ou, em casos de viremia sustentada, para substituir prontamente
35 para um regime alternativo (HOFFMANN; MARITZ; VAN-ZYL, 2016).

1 Características sociodemográficas como sexo, etnia e escolaridade e os fatores
2 comportamentais associados à exposição e transmissão do HIV-1, como o uso de drogas
3 injetáveis, têm sido relacionadas com a resposta ao tratamento com antirretrovirais. Em
4 muitos países sul-africanos, proporcionalmente mais mulheres estão em tratamento com
5 antirretrovirais do que homens (MUULA et al., 2007). Disparidade racial ou étnica também
6 foi observada em um estudo com 887 mulheres americanas infectadas pelo HIV-1 e
7 tratadas, quando 46% delas apresentaram falha virológica correlacionada com a raça/etnia.
8 Neste estudo, mulheres Hispânicas e Caucásicas tiveram significativamente menor chance
9 de apresentar falha virológica do que as Americanas-Africanas e parte da falha na resposta
10 foi atribuída ao pior nível econômico das mulheres (MCFALL et al., 2013). Uma análise de
11 2.495 indivíduos infectados com HIV-1 virgens de tratamento e randomizados para 15
12 diferentes esquemas de tratamento inicial de TARV e seguidos por uma mediana de quase
13 três anos demonstrou um risco 40% maior de falha virológica para negros em relação aos
14 brancos. O estudo encontrou outros fatores associados a um risco aumentado de falha
15 virológica que incluíram idade mais jovem, níveis mais elevados de RNA do HIV-1 pré-
16 tratamento, menor número de células T CD4⁺ pré-tratamento, anticorpos contra vírus da
17 hepatite C (HCV), menor escolaridade e não-adesão recente. (RIBAUDO et al., 2013). Outro
18 estudo verificou que indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos são mais propensos a
19 suprimir a carga viral quando comparados com aqueles com idade entre 18-24 anos, e que
20 mulheres apresentam maior chance de atingir uma contagem de linfócitos T CD4⁺ em
21 valores normais do que os homens (FIROUZABADI et al., 2017).

22 A adesão ao tratamento é um processo dinâmico que requer a integração entre
23 paciente, profissionais de saúde e rede social, estabelecendo as responsabilidades de cada
24 um a fim de promover o autocuidado (FONSECA et al., 2012) As fases iniciais do tratamento
25 são mais vulneráveis ao abandono da terapia. Determinadas características relacionadas
26 aos hábitos de vida dos pacientes, como é o caso do uso de drogas e de antecedentes
27 psiquiátricos, estão associados com o risco de abandono. Indivíduos que abandonam o
28 tratamento em geral apresentam sinais de má adesão às propostas terapêuticas ainda
29 durante o período em que frequentam o serviço de saúde (SCHILKOWSKY; PORTELA; SA,
30 2011).

31

32 1.2 O TRATAMENTO DOS PACIENTES COM HIV PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

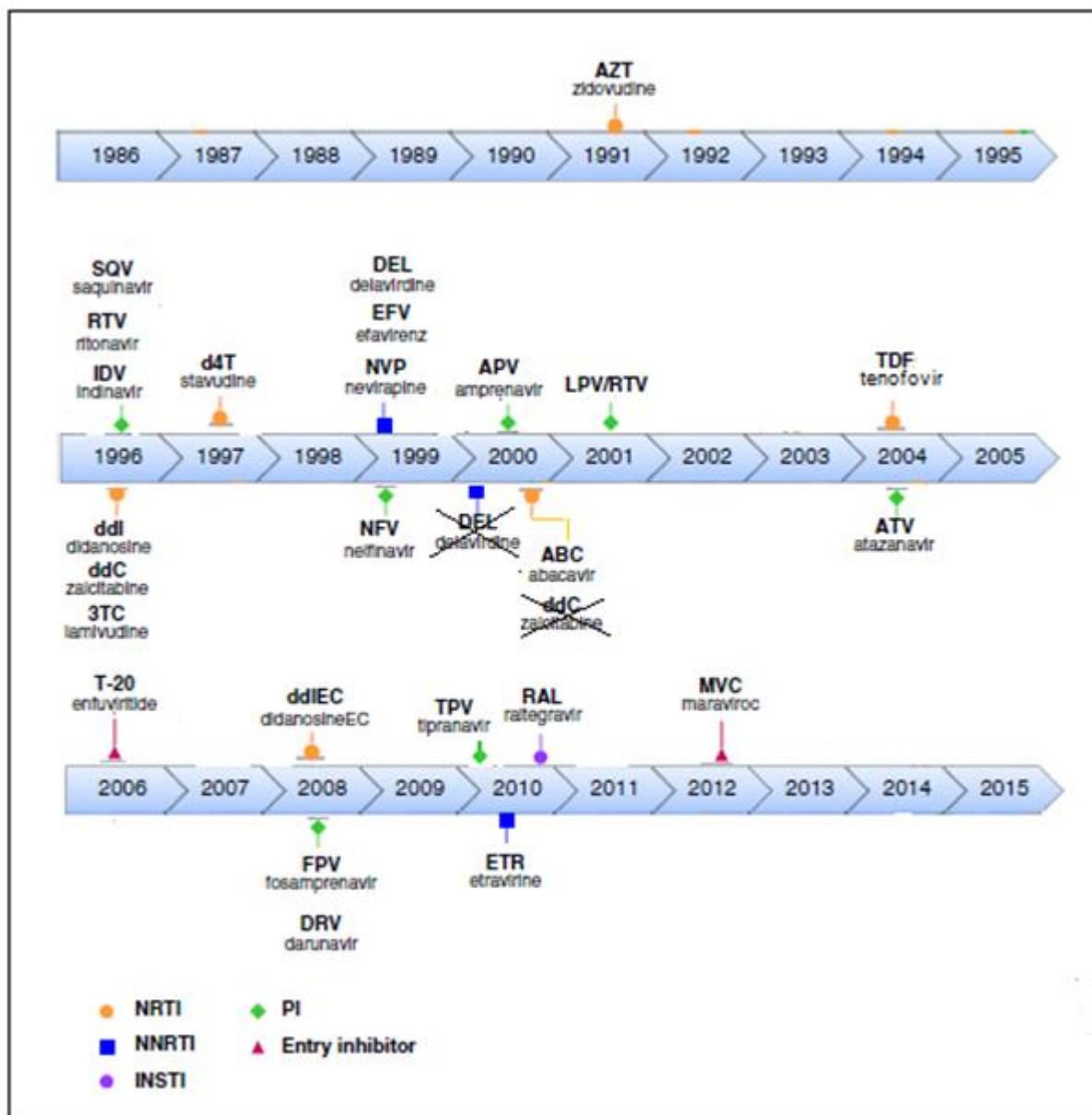
33

1 A infecção pelo HIV-1 representa um claro exemplo de diferenças no acesso à
2 saúde entre países desenvolvidos e em desenvolvimento. Apenas 54% dos indivíduos que
3 vivem com HIV/Aids nos países em desenvolvimento e que necessitam de tratamento têm
4 acesso à terapia (UNAIDS, 2012). O Brasil implementou, com sucesso, em seu sistema de
5 saúde pública, o Sistema Único de Saúde (SUS), o tratamento com medicamentos
6 antirretrovirais, além de testes laboratoriais de monitoramento para todos os indivíduos
7 infectados pelo HIV-1 de acordo com as diretrizes nacionais. Quase todos os medicamentos
8 antirretrovirais licenciados pela *FDA* estão disponíveis na rede pública de saúde, e muitos
9 desses medicamentos são fornecidos em formulações genéricas (GAGLIANI et al., 2011).

10 A partir de 1996, a Lei nº 9.313/96 tornou obrigatório o acesso gratuito ao
11 tratamento da infecção pelo vírus HIV-1 pelo SUS, com o fornecimento da TARV a todas as
12 pessoas infectadas pelo HIV-1 que tenham indicação para tratamento conforme as
13 recomendações terapêuticas vigentes no Brasil (BRASIL, 1996). A eficácia do tratamento é
14 avaliada individualmente pelo médico assistente do paciente e condutas terapêuticas são
15 adotadas seguindo os protocolos propostos. Estas recomendações estão em constante
16 revisão e são atualizadas à medida que novos medicamentos são registrados no país ou
17 quando as pesquisas demonstram a necessidade de mudanças nas estratégias ou
18 esquemas de associação de diferentes medicamentos que compõem a TARV. A Figura 2
19 demonstra a cronologia de introdução de novos medicamentos antirretrovirais na rede do
20 SUS, de acordo com os protocolos e diretrizes publicados periodicamente pelo
21 Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente
22 Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais (DIAHV), órgão da Secretaria de
23 Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil.

24

25



1
2 **Figura 2: Introdução pelo Ministério da Saúde do Brasil de novos medicamentos**
3 **antiretrovirais na rede pública do Sistema Único de Saúde (SUS)**

- 4 • NRTI ou ITRN (inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo): AZT
5 (zidovudina); ddI (didanosina); ddC (zalcitabina); 3TC (lamivudina); d4T (stavudina); ABC
6 (Abacavir); TDF (Tenofovir)
7 • NNRTI ou ITRNN (inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo):
8 NVP (Nevirapina); EFZ (Efavirenz); DLV (Delavirdina); ETR (Etravirina)
9 • INSTI (Inibidor da integrase): RAL (Raltegravir)
10 • PI ou IP (inibidores da protease): IDV (Indinavir); RTV (Ritonavir); SQV (Saquinavir);
11 NFV (nelfinavir); APV (Amprenavir); LPV/r (lopinavir + Ritonavir(r) como adjuvante
12 farmacológico); ATV (Atazanavir); FPV (Fosamprenavir); DRV (Darunavir); TPV (Tipranavir)
13 • *Entry inhibitor* (Inibidor de fusão): ENF (Enfuvirtida - T20)
14 • *Entry inhibitor* (Antagonista de correceptor CCR5): MVQ (Maraviroque)
15

16 FONTE: Adaptado pelo autor, a partir da figura de Cihlar & Fordyce, 2016, com base em
17 informações disponíveis em <http://www.aids.gov.br/>.

1 1.2.1 A Cascata de Cuidados

2

3 A cascata de cuidados definida pelo Centro de Controle e Prevenção de
4 Doenças dos EUA (CDC) inclui cinco etapas, que refletem os aspectos sequenciais
5 essenciais do tratamento bem-sucedido dos pacientes com HIV-1: diagnóstico, entrada em
6 cuidados, retenção no cuidado, provisão de TARV e supressão viral (CDC, 2017a). Cada
7 passo que se avança na cascata está associado a menores taxas de mortalidade, melhora
8 da saúde do paciente e menor transmissão do HIV-1 (HORBERG et al., 2015). A supressão
9 da carga viral é o resultado final desejado da cascata. De acordo com as diretrizes da
10 Organização Mundial da Saúde (OMS), a supressão viral é alcançada quando um indivíduo
11 vivendo em países de baixa e média renda possui <1.000 cópias/mL de RNA ou <50
12 cópias/mL para países de alta renda (MACCARTHY et al., 2015).

13 Resultados ótimos ainda precisam ser alcançados em todo o mundo. Segundo
14 dados publicados no ano de 2011 nos EUA, das mais de 1,1 milhões de pessoas que viviam
15 com o HIV-1, mais de 200.000 desconheciam a infecção, menos de 50% das pessoas com
16 HIV-1 estavam em cuidados regulares e menos de 30% tinham carga viral suprimida. Além
17 disso, haviam disparidades no acesso à testagem do HIV-1, aos cuidados e ao tratamento
18 entre diferentes grupos populacionais (CDC, 2011). Em julho de 2017, o CDC publicou uma
19 nova análise com dados obtidos em 2014, onde 85% dos indivíduos têm conhecimento da
20 infecção, 62% estão recebendo cuidados, 48% estão retidos em cuidados e 49%
21 apresentam supressão viral (CDC, 2017b).

22 O Brasil, um dos primeiros países a garantir fornecimento gratuito e universal de
23 TARV, utiliza um modelo da cascata de cuidados similar à versão do CDC, adaptando suas
24 medidas à disponibilidade de dados nacionais. Estima-se que, ao fim de 2014,
25 aproximadamente 781 mil indivíduos viviam com HIV/Aids no Brasil, representando uma
26 taxa de prevalência do HIV de 0,39% da população geral. Do total de pessoas vivendo com
27 o HIV/Aids, 649 mil (83%) haviam sido diagnosticadas, 623 mil (80%) foram vinculadas ao
28 serviço de saúde em algum momento depois do diagnóstico, mas apenas 514 mil (66%)
29 continuavam retidas nesses serviços. Cerca de 405 mil pessoas (52%) estavam em TARV, e
30 356 mil (46%) apresentaram supressão viral pelo menos seis meses após o início da
31 terapia. A proporção de supressão viral atinge aproximadamente 88% quando se considera
32 apenas os indivíduos em uso de TARV (BRASIL, 2015a).

33 O vínculo em cuidados é o processo que consiste no acolhimento, orientação,
34 direcionamento e encaminhamento de uma pessoa recém-diagnosticada com HIV-1 ao

1 serviço de saúde, para que ela realize as primeiras consultas e exames o mais brevemente
2 possível. A retenção em cuidados é o processo que consiste no acompanhamento clínico
3 regular e contínuo da pessoa que vive com HIV já vinculada ao serviço de saúde. Um
4 paciente retido no serviço é aquele que realiza exames e/ou retira os medicamentos
5 antirretrovirais sistematicamente, sem faltar às consultas. A adesão ao tratamento consiste
6 na utilização ideal da TARV da forma mais próxima possível àquela prescrita pela equipe de
7 saúde, respeitando as doses, horários e outras indicações (BRASIL, 2017a).

8 O acesso aos serviços e o tempo para que os serviços sejam alcançados são
9 criticamente importantes para melhorar os resultados individuais e da população. Apesar da
10 disponibilidade da TARV e das campanhas de mídia em massa estimulando o teste de HIV-
11 1, a proporção de pacientes que iniciam terapia em estágio avançado da doença ainda é
12 alta, indicando a necessidade de implementação de estratégias para aumentar a testagem
13 do HIV-1 e a entrada em cuidados, com foco especial nas populações vulneráveis
14 (MOREIRA et al., 2011). Em Salvador, um estudo com homens infectados pelo HIV-1
15 identificou obstáculos relacionados aos serviços de saúde (percepção de deficiência na
16 qualidade dos cuidados, longo tempo de espera e problemas no fornecimento de
17 medicamentos), desafios psicossociais e emocionais (medo da divulgação e dificuldade em
18 aceitar o diagnóstico do HIV-1), custos indiretos (transporte e absenteísmo ao trabalho ou
19 escola), baixa percepção do risco do HIV-1 e problemas associados aos medicamentos
20 antirretrovirais (toxicidade e complexidade dos regimes de TARV). A maioria destas
21 barreiras interrompeu múltiplos estágios da cascata de cuidados (HOFFMANN et al., 2016).

22 Em 2017, o DIAHV publicou um manual técnico apresentando a metodologia para a
23 elaboração da cascata do cuidado contínuo do HIV para que esta possa ser reproduzida nos
24 estados e municípios brasileiros. O foco do documento está em fornecer um passo a passo
25 para uma boa compreensão das definições de cada barra da cascata e seu significado e de
26 como foi feita a adaptação pelo DIAHV, diante da disponibilidade de dados dos nossos
27 sistemas de informação e das definições referentes ao contexto brasileiro (BRASIL, 2017b).

28

29

30

31

32

1 1.2.2 O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

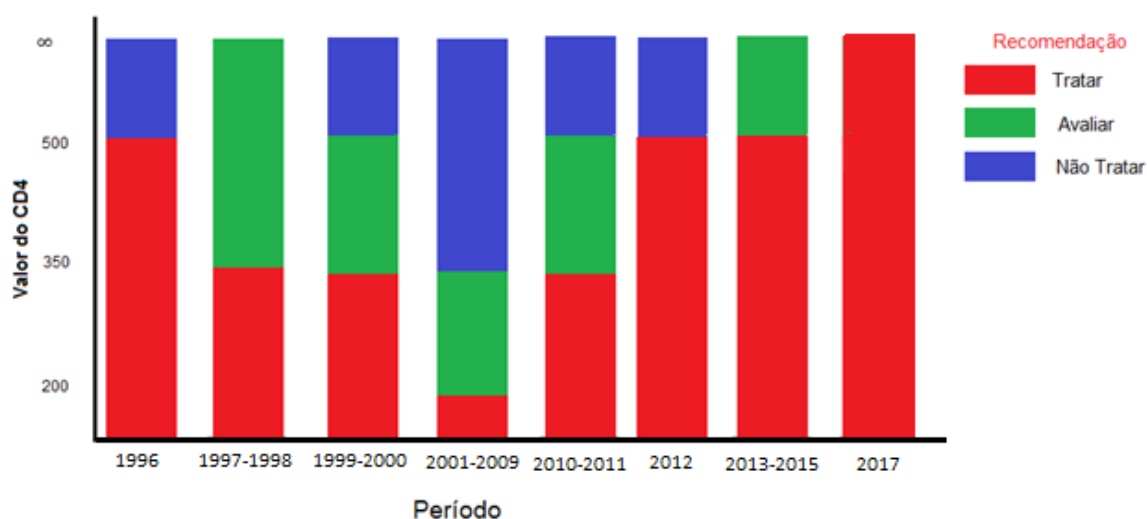
2

3 Quando o fornecimento gratuito de medicamentos antirretrovirais para o
4 tratamento de pessoas vivendo com HIV/Aids tornou-se responsabilidade do SUS, o então
5 denominado Programa Nacional de DST e Aids do Ministério da Saúde passou a publicar
6 recomendações ou consensos sobre a terapia antirretroviral para adultos, crianças e
7 gestantes (disponíveis em <http://www.aids.gov.br/>). Estas recomendações foram revisadas,
8 em média a cada dois anos, e as alterações refletiam os mais recentes avanços nas
9 pesquisas mundiais em cada momento. Por esta razão, várias mudanças foram
10 acontecendo neste período quanto à decisão do melhor momento para iniciar a TARV, bem
11 como a escolha do esquema antirretroviral mais adequado para o início da terapia ou para
12 resgate após falha terapêutica. A utilização dos medicamentos antirretrovirais leva à
13 diminuição da carga viral plasmática a níveis indetectáveis e ao aumento no número de
14 linfócitos T CD4⁺ circulantes, caracterizando a supressão da replicação viral e a recuperação
15 do sistema imunológico. Para o monitoramento da imunidade do indivíduo infectado e a sua
16 resposta à TARV, deve-se realizar a contagem de linfócitos T CD4⁺ no sangue total e a
17 determinação da carga viral do HIV-1 no plasma (BRASIL, 2015b, 2017a).

18 Evidências robustas demonstraram o benefício da TARV em pessoas com Aids,
19 ou sintomas relacionados à imunodeficiência provocada pelo HIV-1, em indivíduos
20 assintomáticos com contagem de linfócitos T CD4⁺ inferior a 350 células/ μ L, com
21 considerável diminuição das taxas de mortalidade e aumento da expectativa de vida destes
22 indivíduos (ANGLEMYER et al., 2014). Quanto maior a contagem de células T CD4⁺, menor
23 é o risco de progressão para eventos definidores de Aids ou morte nos indivíduos em uso de
24 TARV e com carga viral do HIV-1 suprimida (YOUNG et al., 2012). O protocolo clínico
25 publicado pelo Ministério da Saúde em 2013, com suas versões preliminar e definitiva
26 divulgadas em 2012 e 2015, trouxe a recomendação para o início mais precoce da TARV,
27 assumindo o *borderline* de 500 células/ μ L, ou contagens de linfócitos T CD4⁺ acima de 500
28 células/ μ L quando houver existência de coinfeção com o vírus da hepatite B (HBV) ou do
29 HCV, doença cardiovascular, neoplasias ou carga viral do HIV-1 maior que 100.000
30 cópias/mL. Neste protocolo, já havia uma forte ênfase ao estímulo para o início da terapia
31 por todas as pessoas vivendo com HIV/Aids como forma de redução da transmissibilidade
32 do vírus HIV-1, independentemente da contagem de T CD4⁺, desde que motivadas para a
33 adesão ao tratamento (BRASIL, 2015b).

1 Em todos os consensos brasileiros publicados de 1996 a 2015, indivíduos
 2 sintomáticos sempre tiveram a indicação para o início imediato da TARV,
 3 independentemente dos valores de linfócitos T CD4⁺. Já para os indivíduos assintomáticos,
 4 o limite mínimo na contagem de linfócitos T CD4⁺ para a recomendação do início de
 5 tratamento variou bastante neste mesmo período (Figura 3). O menor valor proposto na
 6 contagem de linfócitos T CD4⁺ foi de 200 células/ μ L de sangue no período entre 2001 a
 7 2009, e refletia a necessidade naquele momento de postergar ao máximo o início da terapia
 8 por causa da falta de adesão ao tratamento (BRASIL, 2007). A falta de adesão está
 9 associada ao desenvolvimento de cepas virais com mutações de resistência e a
 10 consequente perda de opções terapêuticas (PERNO et al., 2002). Contudo, o início precoce
 11 da TARV, mesmo com contagens mais elevadas de linfócitos T CD4⁺, não parece estar
 12 diretamente associado ao maior risco de falha virológica e resistência aos medicamentos
 13 antirretrovirais (LODI et al., 2013). Diante disso, visando o benefício do paciente e a redução
 14 da transmissão da infecção, atualmente está indicado o início imediato da TARV para todos
 15 os pacientes, independentemente de seu estágio clínico ou imunológico (BRASIL, 2017a). A
 16 recomendação de "tratar todos" foi proposta pela OMS e removeu todas as limitações na
 17 elegibilidade para TARV entre pessoas vivendo com o HIV-1. O aumento do acesso ao
 18 tratamento tem como objetivo acabar com a epidemia de Aids como ameaça de saúde
 19 pública até o ano de 2030 (UNAIDS, 2014).

20



21 **Figura 3: Recomendações sobre terapia antirretroviral em adultos assintomáticos,**
 22 **publicadas pelo Ministério da Saúde do Brasil em sucessivas atualizações do**
 23 **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, considerando o valor mínimo da**
 24 **contagem de linfócitos T CD4⁺ para início do tratamento.**
 25

26 Fonte: Elaborado pelo autor com base em informações disponíveis em
 27 <http://www.aids.gov.br/>.

1

2 Em 2014, quando já há alguns anos a cascata do cuidado vinha sendo
3 amplamente usada para o monitoramento das epidemias locais de HIV, foram pactuadas
4 globalmente metas ambiciosas, baseadas nesse instrumento: as metas 90-90-90, segundo
5 as quais espera-se alcançar até 2020, a proposta de que 90% das pessoas vivendo com
6 HIV-1 saibam o seu *status* diagnóstico, que 90% das pessoas diagnosticadas recebam a
7 TARV e que 90% das pessoas em uso da TARV apresentem supressão da carga viral
8 (WHO, 2016). Portanto, essas metas referem-se à primeira, segunda, quinta e sexta barras
9 da cascata. Com o alcance dessas metas, pelo menos 73% de todas as pessoas que vivem
10 com HIV-1 no mundo estariam com supressão viral, o que representaria um aumento de
11 duas a três vezes em relação a estimativas de 2014. Segundo modelagem matemática do
12 UNAIDS, o alcance dessas metas até 2020 permitiria ao mundo acabar com a epidemia de
13 Aids em 2030, ano em que se esperaria um número de infecções 90% menor e um número
14 de mortes 80% menor que os atuais (BRASIL, 2017b).

15 A carga viral é a medida mais importante de resposta à TARV e deve ser
16 monitorada durante a terapia para assegurar uma supressão viral consistente. A contagem
17 de linfócitos T CD4⁺ é essencial quando um paciente entra em cuidado, tanto para
18 determinar a urgência no início da TARV quanto para a necessidade de profilaxia contra
19 infecções oportunistas. Após o início da terapia, o monitoramento da contagem de linfócitos
20 T CD4⁺ é mais útil em pacientes com infecção avançada pelo HIV-1 como forma de orientar
21 o momento da descontinuação da profilaxia ou tratamento de infecções oportunistas (NIH,
22 2014). A recomendação da OMS é que a monitorização da carga viral de rotina seja
23 realizada aos seis meses, aos 12 meses e, em seguida, a cada 12 meses, caso o paciente
24 esteja estável na TARV, e também que a contagem de células T CD4⁺ possa ser
25 interrompida nos indivíduos estáveis em TARV e em supressão viral (WHO, 2016).
26 Inicialmente, o protocolo brasileiro determinou que os exames de carga viral do HIV-1 e
27 contagem de linfócitos T CD4⁺ fossem realizados a cada seis meses. Porém, a partir de
28 2015, a recomendação passou a ser para que a contagem de células T CD4⁺ não seja mais
29 solicitada para indivíduos em uso da TARV que estejam assintomáticos e com carga viral
30 suprimida e que apresentem contagem de linfócitos T CD4⁺ acima de 350 células/ μ L em
31 dois exames consecutivos com intervalo de seis meses (BRASIL, 2015b).

32 A contagem de células T CD4⁺ desempenha um papel importante nas decisões
33 iniciais sobre a iniciação e o manejo clínico, especialmente para aqueles pacientes que
34 entraram em cuidados mais tardiamente (FORD et al., 2015). No entanto, diminuir a
35 frequência de monitoramento da contagem de linfócitos T CD4⁺ em pacientes com resposta

1 virológica sustentada pode reduzir a ansiedade desnecessária decorrente de flutuações nos
2 níveis celulares uma vez que essas contagens são altamente variáveis num mesmo
3 indivíduo (CHOW et al., 2015).

4

5 1.2.3 A Rede Nacional de Laboratórios Públicos

6

7 O esforço do Ministério da Saúde para conter o avanço da disseminação do HIV-
8 1 no país iniciou com o Programa Nacional de DST/Aids, atualmente denominado DIAHV,
9 que atua na prevenção e no tratamento de infecções sexualmente transmissíveis (IST),
10 sendo a infecção pelo HIV-1 a principal delas. A estrutura elaborada pelo DIAHV conta com
11 uma Rede Nacional de Laboratórios Públicos para a realização rotineira dos exames de
12 contagem de linfócitos T CD4⁺ e carga viral do HIV-1 (Figuras 4 e 5). Além disso, a
13 genotipagem do HIV-1 é realizada em um laboratório especializado que concentra todas as
14 solicitações do país, com indicação específica para algumas situações pré-tratamento
15 (coinfecção HIV-1/tuberculose, pessoas infectadas por parceiro em uso de TARV, gestantes
16 e crianças até 12 anos de idade) ou quando ocorre a falha terapêutica (BRASIL, 2018).

17

Rede Nacional de Laboratórios de CD4



1

2 **Figura 4: Distribuição dos laboratórios da rede pública executores dos testes de**
 3 **contagem de linfócitos T CD4⁺ nas unidades federativas do Brasil**

4 Fonte: Disponível em <http://www.aids.gov.br/>, com adaptações do autor.

5

6

Rede Nacional de Laboratórios de Carga Viral do HIV



1
2 **Figura 5: Distribuição dos laboratórios da rede pública executores dos testes de carga**
3 **viral do HIV-1 nas unidades federativas do Brasil**

4 Fonte: Disponível em <http://www.aids.gov.br/>, com adaptações do autor.

5
6

7 Com o objetivo de gerenciar adequadamente os recursos investidos
8 anualmente na compra dos conjuntos de reagentes (*kits*) fornecidos aos laboratórios, a partir
9 de 1997 também foi desenvolvido um sistema informatizado denominado de Sistema de
10 Controle de Exames Laboratoriais de CD4/CD8 e Carga Viral (SISCEL). As informações do
11 SISCEL ficam armazenadas em um banco de dados central, gerenciado pelo DIAHV e são
12 acessadas via internet e criptografia de dados, pelos laboratórios que realizam exames de
13 CD4/CD8 e carga viral do HIV-1. O SISCEL é utilizado para o controle dos processos de
14 cadastramento de pacientes e liberação de resultados de exames realizados, propiciando
15 informações de caráter gerencial e auxílio no atendimento ambulatorial do paciente
16 (BRASIL, 2014).

17 O custo unitário dos testes para contagem de linfócitos T CD4⁺ e carga viral do
18 HIV-1 pagos pelo governo brasileiro gira em torno de US\$ 17,62 e US\$ 20,34,
19 respectivamente. Estes valores são mais baixos do que os pagos por outros países latino-

1 americanos (BELAUNZARÁN-ZAMUDIO et al., 2015). Observa-se que o Brasil utilizou
2 algumas abordagens para reduzir o custo dos testes, incluindo a negociação de preços com
3 base no volume de suprimentos a serem adquiridos, comodato de equipamentos, incentivo a
4 concorrência entre fornecedores e otimização da capacidade dos laboratórios existentes
5 (FORD et al., 2015)

6

7 1.3 A ESTRUTURA DE REGIONALIZAÇÃO DO SUS

8

9 A política de descentralização do SUS para o nível municipal baseia-se na idéia
10 de uma maior participação da sociedade no gerenciamento da saúde, dada a proximidade
11 dos governos municipais com os seus cidadãos (RODRIGUES, 2014). As transferências dos
12 recursos federais são norteadas pelo tamanho da população e pelo tipo de adesão dos
13 municípios às políticas e programas de saúde do governo federal (VAZQUEZ, 2011).

14 O acesso universal, igualitário e ordenado às ações e serviços de saúde se inicia
15 pelas portas de entrada do SUS e se completa numa rede regionalizada e hierarquizada, de
16 acordo com a complexidade do serviço. A organização da rede de serviços prevê que os
17 estados sejam subdivididos em macrorregiões ou microrregiões de saúde. Uma região de
18 saúde compreende um espaço geográfico contínuo constituído por agrupamentos de
19 municípios limítrofes, delimitado a partir de identidades culturais, econômicas e sociais e de
20 redes de comunicação e infraestrutura de transporte compartilhados, com a finalidade de
21 integrar a organização, o planejamento e a execução de ações e serviços de saúde. Para
22 ser instituída uma região de saúde, esta deve conter, no mínimo as ações e serviços de
23 atenção primária, urgência e emergência, atenção psicossocial, atenção ambulatorial
24 especializada e hospitalar e vigilância epidemiológica (PARANÁ, 2015).

25 A maioria dos municípios brasileiros é constituída de uma população pequena,
26 sendo 70,5% com menos de 20.000 habitantes e 89,4% com uma população de até 50.000
27 habitantes. Municípios menores são essencialmente rurais e suas economias e vida social
28 giram em torno de atividades agrícolas e pecuárias, cujos suprimentos e vendas estão
29 centrados em suas próprias cidades. Municípios com uma população inferior a 50.000
30 habitantes não são providos localmente pela rede secundária (atendimento ambulatorial
31 especializado) ou terciária (hospitais) de atenção à saúde. Desta forma, os pacientes que
32 vivem em pequenos municípios devem procurar serviços de saúde especializados em
33 cidades maiores existentes em suas micro ou macrorregiões (RODRIGUES, 2014).

1 No Brasil, a interiorização da epidemia de Aids verificada nos anos 90 provocou
2 rápida expansão dos serviços de assistência, cujo número cresceu de 33 em 1996 para 540
3 em 2001. A situação institucional desses serviços é bastante variável. Há serviços
4 agregados a Unidades Básicas de Saúde; ambulatórios estaduais em grandes hospitais;
5 serviços especializados, municipais, estaduais ou universitários, exclusivamente dedicados
6 à assistência à Aids; entre outros. O Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional
7 de DST/Aids (PN-DST/Aids), produz normas gerais para os serviços e é responsável pela
8 provisão de suprimentos estratégicos, como antirretrovirais e testes de carga viral e de
9 contagem de linfócitos T CD4⁺. Exceto por esses recursos, a estrutura dos serviços depende
10 das características regionais/locais do programa e do sistema de saúde (MELCHIOR et al.,
11 2006).

12 Como forma de responder à complexidade da Aids, o Ministério da Saúde
13 propôs a implantação dos Serviços de Assistência Especializada (SAE) em HIV/Aids.
14 Padrões mínimos de funcionamento foram estabelecidos quanto à estrutura do cuidado,
15 incluindo, entre outros requisitos, a existência de uma equipe mínima, visando a oferta de
16 uma assistência humanizada e de qualidade, baseada na integralidade da atenção à pessoa
17 vivendo com HIV/Aids (BORGES; SAMPAIO; GURGEL, 2012).

18

19 1.3.1 A Regionalização do Sistema de Saúde no Estado do Paraná

20 O primeiro Plano Diretor de Regionalização (PDR) do Estado do Paraná foi
21 elaborado em 2001, sob as diretrizes da Norma Operacional de Assistência à Saúde
22 (NOAS/01), aprovado pela Comissão Intergestores Bipartite pela Deliberação 041/2001 e
23 pelo Conselho Estadual de Saúde com a Resolução 05/2001. A Regionalização é uma das
24 diretrizes para a gestão do SUS dentro do Pacto de Gestão (PARANÁ, 2015).

26 O Paraná possui 22 microrregiões de saúde, alocadas em quatro macrorregiões.
27 Em todas as regiões de saúde os serviços de atenção primária são de responsabilidade dos
28 municípios. O nível de complexidade das regiões de saúde é variável, havendo aquelas que
29 são quase totalmente resolutivas nas ações e serviços de saúde e outras que ainda não
30 possuem serviços de alta complexidade em maior ou menor grau e que dependem de outros
31 locais. Todas as regiões de saúde têm uma referência hospitalar regional e têm referências
32 ambulatoriais para a realização de consultas especializadas e exames. Na maioria das
33 regiões existe um ambulatório de especialidades gerenciado pelo Consórcio Intermunicipal
34 de Saúde da região, e quando o serviço não está disponível é definida a referência da

1 macrorregião (PARANÁ, 2015). A Figura 6 mostra a divisão do mapa político do Estado do
 2 Paraná por regiões de saúde e suas respectivas macrorregiões.

3

4



5

6 **Figura 6: Mapa político do Estado do Paraná, contendo a divisão em macrorregionais**
 7 **de Saúde do Sistema Único de Saúde (SUS).**

8 Fonte: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/mapa_das_macrorregionais_colorido.jpg

9 Acesso: 16 Agosto 2014.

10

11

12

13

1 2 JUSTIFICATIVA

2

3 Dados sobre a progressão da epidemia da infecção pelo HIV/Aids são
4 constantemente disponibilizados com o intuito de fornecer um instrumento de informação
5 para a tomada de decisões baseadas em evidências e para a programação das ações de
6 saúde (BRASIL, 2016). Uma vez que a tabulação desses dados acontece por regiões do
7 país ou por unidades da federação, pouco é possível apurar sobre as situações locais e
8 específicas. O pior desempenho é observado em regiões com os menores níveis de
9 desenvolvimento econômico do país, indicando que a capacidade reduzida dessas regiões
10 para obter ótimos resultados das terapias disponíveis para Aids pode levar a um aumento
11 nas desigualdades de saúde existentes no país através do aumento da incidência do HIV-1
12 e da mortalidade associada ao vírus (GRANGEIRO et al., 2014).

13 Além dos fatores inerentes ao paciente, outros associados à qualidade do
14 serviço de saúde também podem influenciar na resposta ao tratamento. Fatores associados
15 à qualidade do serviço de saúde são importantes para garantir o acesso aos cuidados e
16 adesão à terapia (HOFFMANN et al., 2016; MOYO et al., 2016). A acessibilidade à
17 medicação na rede pública não garante por si só, o sucesso da terapia antirretroviral. Os
18 atributos relacionados às práticas de saúde implementadas e seus efeitos traduzem-se em
19 eficácia e efetividade. A eficácia refere-se ao efeito potencial em condições experimentais,
20 enquanto a efetividade traduz o efeito real num sistema operacional (SILVA; FORMIGLI,
21 1994). O efeito de determinado serviço sobre um grupo populacional corresponde à
22 efetividade. O presente estudo visa retratar as características sociodemográficas e resposta
23 ao tratamento antirretroviral de pessoas vivendo com HIV/Aids em sete Regionais de Saúde
24 (RS) do Estado do Paraná sob a ótica do monitoramento laboratorial da carga viral do HIV-1
25 e da contagem de linfócitos T CD4⁺.

26

27

28

29

30

31

32

33

1 3 OBJETIVOS

2

3 3.1 OBJETIVO GERAL

4

- 5 • Analisar a efetividade do tratamento antirretroviral de indivíduos que vivem
6 com HIV/Aids nas macrorregiões Norte e Leste do Estado do Paraná de acordo com as
7 características sociodemográficas e laboratoriais do monitoramento da infecção pelo HIV-1.

8

9 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

10

- 11 • Caracterizar os indivíduos do estudo quanto a aspectos sociodemográficos,
12 tempo de infecção pelo HIV-1 e uso de TARV;

- 13 • Determinar as frequências de retenção no cuidado do HIV-1, de provisão de
14 TARV e de supressão viral em indivíduos vinculados ao cuidado;

- 15 • Determinar a efetividade da TARV quanto às respostas imunológica e/ou
16 virológica, em municípios de pequeno, médio e grande porte;

- 17 • Verificar a progressão da resposta imunológica em indivíduos com resposta
18 virológica sustentada, não-sustentada ou sem supressão da carga viral.

19

20

21

22

1 4 MATERIAL E MÉTODOS

2

3 4.1 DELINEAMENTO

4

5 Trata-se de um estudo transversal realizado pela consulta ao SISCEL, um
6 aplicativo desenvolvido pelo DIAHV do Ministério da Saúde para gerenciamento *online* dos
7 exames de carga viral do HIV-1 e contagem de Linfócitos T CD4⁺. A coleta dos dados foi
8 realizada de forma retrospectiva e consistiu das informações sociodemográficas e
9 laboratoriais de pacientes infectados pelo HIV-1.

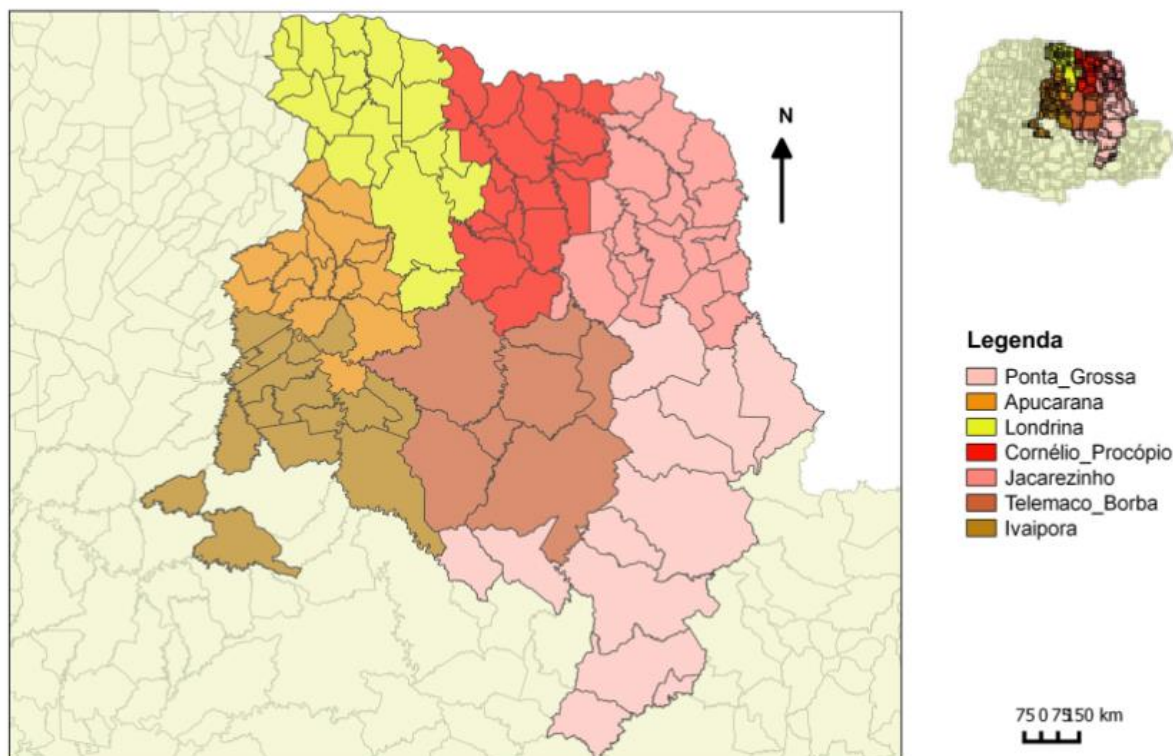
10

11 4.2 LOCAIS DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO

12

13 O estudo foi realizado no Setor de Diagnóstico Molecular do Laboratório de
14 Análises Clínicas (LAC), divisão do Hospital Universitário da Universidade Estadual de
15 Londrina (HU/UEL). Este setor realiza os exames de monitoramento da carga viral do HIV-1
16 e da contagem de linfócitos T CD4⁺ de pacientes vivendo com HIV/Aids de sete RS
17 pertencentes às macrorregiões Norte e Leste do Estado do Paraná (Figura 7).

18



1

2 **Figura 7 Área do Estado do Paraná atendida pelo setor de Diagnóstico Molecular do**
 3 **Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Estadual**
 4 **de Londrina, Estado do Paraná, para a realização de exames de carga viral do HIV-1 e**
 5 **contagem de linfócitos T CD4⁺.**

6 Fonte: o próprio autor.

7

8

9

10 A macrorregião Norte abrange cinco RS: Apucarana (16^a RS), Londrina (17^a
 11 RS), Cornélio Procópio (18^a RS), Jacarezinho (19^a RS) e Ivaiporã (22^a RS). Apenas duas RS
 12 da macrorregião Leste são atendidas pelo LAC/HU/UEL: Ponta Grossa (3^a RS) e Telêmaco
 13 Borba (21^a RS). A área de abrangência do estudo é de 59.191 Km² (fonte:
 14 <https://cidades.ibge.gov.br/>), com uma população total residente neste perímetro estimada
 15 em 2.770.115 habitantes para o ano de 2015 (fonte: <http://tabnet.datasus.gov.br/>).

16 A 16^a RS de Apucarana compreende 17 municípios, numa área de 4.867 Km² e
 17 população total de 372.815 habitantes: Apucarana, Araongas, Bom Sucesso, Borrazópolis,
 18 Califórnia, Cambira, Faxinal, Grandes Rios, Jandai do Sul, Kaloré, Marilândia do Sul,
 19 Marumbi, Mauá da Serra, Novo Itacolomi, Rio Bom, Sabáudia e São Pedro do Ivaí.

1 A 17ª RS de Londrina possui 21 municípios, numa área de 7.834 Km² e
2 população total de 935.910 habitantes: Alvorada do Sul, Assaí, Bela Vista do Paraíso,
3 Cafeara, Cambé, Centenário do Sul, Florestópolis, Guaraci, Ibiporã, Jaguapitã, Jataizinho,
4 Londrina, Lupionópolis, Miraselva, Pitangueiras, Porecatu, Prado Ferreira, Primeiro de Maio,
5 Rolândia, Sertanópolis e Tamarana.

6 A 18ª RS de Cornélio Procópio também atende 21 municípios, numa área de
7 6.853 Km² e população total de 230.239 habitantes: Abatiá, Andirá, Bandeirantes,
8 Congonhinhas, Cornélio Procópio, Itambaracá, Leopólis, Nova América da Colina, Nova
9 Fátima, Nova Santa Bárbara, Rancho Alegre, Ribeirão do Pinhal, Santa Amélia, Santa
10 Cecília do Pavão, Santa Mariana, Santo Antônio do Paraíso, São Jerônimo da Serra, São
11 Sebastião da Amoreira, Sapopema, Sertaneja e Uraí.

12 A 19ª RS de Jacarezinho tem 22 municípios, numa área de 7.697 Km² e
13 população total de 290.198 habitantes: Barra do Jacaré, Cambará, Carlópolis, Conselheiro
14 Mairinck, Figueira, Guapirama, Ibaí, Jaboti, Jacarezinho, Japira, Joaquim Tavora, Jundiá
15 do Sul, Pinhalão, Quatiguá, Ribeirão Claro, Salto do Itararé, Santana do Itararé, Santo
16 Antônio da Platina, São José da Boa Vista, Siqueira Campos, Tomazina e Wenceslau Braz.

17 A 22ª RS de Ivaiporã atende 16 municípios, numa área de 7.071 Km² e
18 população total de 138.126 habitantes: Arapuã, Ariranha do Ivaí, Cândido de Abreu,
19 Cruzmaltina, Godoy Moreira, Ivaiporã, Jardim Alegre, Lidianópolis, Lunardelli, Manoel Ribas,
20 Mato Rico, Nova Tebas, Rio Branco do Ivaí, Rosário do Ivaí, Santa Maria do Oeste e São
21 João do Ivaí.

22 A 21ª RS de Telêmaco Borba envolve apenas sete municípios, numa área de
23 10.066 Km² e população total de 184.435 habitantes: Curiúva, Imbaú, Ortigueira, Reserva,
24 Telêmaco Borba, Tibagi e Ventania.

25 A 3ª RS de Ponta Grossa possui 12 municípios, numa área de 14.802 Km² e
26 população total de 618.392 habitantes: Arapoti, Carambeí, Castro, Ipiranga, Ivaí,
27 Jaguariaíva, Palmeira, Piraí do Sul, Ponta Grossa, Porto Amazonas, São João do Triunfo e
28 Sengés.

29

30

1 4.3 POPULAÇÃO

2

3 A população do estudo foi constituída de pacientes com diagnóstico da infecção
4 pelo HIV-1 que realizaram o monitoramento da infecção pelos exames laboratoriais
5 encaminhados ao Setor de Diagnóstico Molecular do LAC/HU/UEL, durante o período
6 compreendido entre 2012 e 2015. As amostras foram selecionadas pela consulta aos
7 registros de entrada de exames no referido setor.

8

9 4.4 AMOSTRAGEM

10

11 A amostra foi obtida de forma consecutiva, por conveniência de tempo e local.
12 Os pacientes foram nominalmente identificados pelos registros de entrada de amostras do
13 Setor de Diagnóstico Molecular (LAC/HU/UEL) e transcritos para uma planilha do EXCEL. A
14 seguir, os registros duplicados foram eliminados. Com base na lista de pacientes obtida,
15 realizou-se a busca das informações, no banco de dados do SISCEL, dos dados
16 sociodemográficos e laboratoriais de cada paciente. A seguir, os registros foram conferidos
17 um a um, em nova consulta ao sistema, a fim de garantir a confiabilidade das informações.

18

19 4.4.1 Critérios de Inclusão

20

21 Foram incluídos todos os indivíduos com diagnóstico da infecção pelo HIV-1, de
22 ambos os sexos e de qualquer faixa etária, cadastrados no banco de dados do SISCEL, que
23 realizaram ao menos um exame de carga viral do HIV-1 e/ou contagem de linfócitos T CD4⁺
24 no período de 2012 a 2015 no Setor de Diagnóstico Molecular do LAC/HU/UEL. Foram
25 incluídos tanto os pacientes com diagnóstico anterior ao início do estudo como aqueles
26 indivíduos com diagnóstico recente e que foram vinculados ao atendimento ao longo do
27 período do estudo.

28

1 4.4.2 Critérios de Exclusão

2

3 • Pacientes com diagnóstico da infecção pelo HIV-1 que apresentaram
4 identificação inconsistente entre os registros de entrada de amostra no setor e o cadastro no
5 SISCEL;

6 • Doadores de sangue e gestantes que apresentaram resultado indeterminado na
7 sorologia para HIV-1 e que realizaram a determinação da carga viral para rastreamento do
8 HIV-1 como auxílio diagnóstico, com resultado indetectável;

9 • Crianças menores de 18 meses, nascidas de mães portadoras do HIV-1, que
10 realizaram a determinação da carga viral para rastreamento do vírus como auxílio
11 diagnóstico e que obtiveram resultado da carga viral do HIV-1 indetectável.

12

13 4.5 AMOSTRA

14

15 Foi contabilizado um total de 5.707 pacientes que realizaram exames de
16 monitoramento no Setor de Diagnóstico Molecular (LAC/HU/UEL) no período do estudo, e
17 atenderam aos critérios de inclusão e exclusão que foram inicialmente estabelecidos. A
18 inclusão dos pacientes foi progressiva ao longo do tempo, à medida que novos casos foram
19 diagnosticados ou vinham transferidos de outras jurisdições.

20 O delineamento final da amostra variou para cada um dos três artigos
21 apresentados como resultados desta tese (Itens 4.1, 4.2 e 4.3), dependendo da pergunta da
22 pesquisa em questão.

23

24 4.5.1 Artigo 1

25

26 Foram incluídos todos os 5.707 pacientes identificados no SISCEL, de ambos os
27 sexos e todas as idades, numa análise de corte longitudinal e transversal. Na análise
28 longitudinal, o número de pacientes analisado variou em cada ano do estudo, à medida que

1 novos pacientes eram introduzidos por diagnóstico ou por transferência de jurisdição, ou
2 outros eram excluídos por suposta morte ou transferência. Assim, o número de pacientes
3 considerados como vinculados no cuidado nos anos de 2012, 2013, 2014 e 2015 foi de
4 4.106, 4.651, 4.876 e 5.030, respectivamente. Para a análise transversal, utilizou-se a
5 amostra do último ano (n = 5.030 pacientes), por refletir o *status* mais atualizado da cascata
6 de cuidados para a população do estudo.

7

8 4.5.2 Artigo 2

9

10 Foram incluídos 4.900 pacientes numa avaliação de corte transversal. Os
11 pacientes incluídos eram de todas as idades, em uso de TARV com, pelo menos, um exame
12 de contagem de T CD4⁺ e carga viral do HIV-1 realizado durante o período do estudo. A
13 avaliação da resposta imunológica e/ou virológica considerou o último exame disponível
14 para cada indivíduo. Os pacientes foram divididos em três grupos, de acordo com o
15 tamanho do município de residência (COSTA, 2016).

16

17 4.5.3 Artigo 3

18

19 Foram incluídos 1.906 pacientes numa avaliação de corte longitudinal. Todos os
20 pacientes eram maiores de 15 anos de idade, em uso de TARV, e com monitoramento
21 regular da terapia por meio de, pelo menos, um exame de contagem de T CD4⁺ e de carga
22 viral do HIV-1 realizado em cada ano compreendido no período do estudo.

23

24 4.6 DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E LABORATORIAIS

25

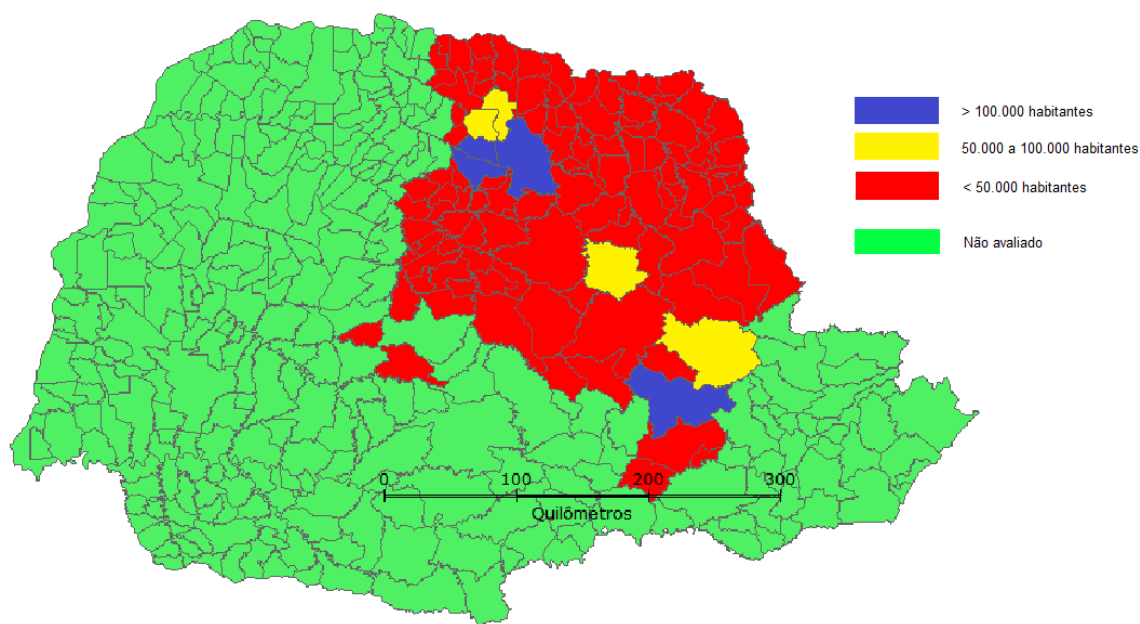
26 Os dados foram obtidos por meio de levantamento no banco de dados do
27 SISCEL, sem a necessidade de coleta adicional de material biológico dos pacientes. As
28 informações foram obtidas de forma retrospectiva.

29 Para o perfil sociodemográfico, foram coletadas as informações referentes a

1 sexo, idade, etnia, escolaridade e cidade de residência. O grau de escolaridade é um dado
2 facilmente obtido, praticamente inalterável na fase adulta da vida, e adequado como
3 determinante de saúde por expressar as condições do indivíduo de acesso à informação
4 (FONSECA et al., 2000). Os municípios de residência foram estratificados de acordo com a
5 densidade populacional em três categorias: pequeno-porte (até 50.000 habitantes), médio-
6 porte (entre 50.000 e 100.000 habitantes) e grande-porte (entre 100.000 e 900.000
7 habitantes), adotando a mesma metodologia empregada pelo Ministério do Desenvolvimento
8 Social e Combate à Fome (COSTA, 2016), e estão demonstrados na Figura 8.

9

10



12

12 **Figura 8: Hierarquização dos municípios do Estado do Paraná inseridos no estudo**
13 **segundo a densidade populacional.**

13

14 Fonte: O próprio autor

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

Os resultados laboratoriais da carga viral e da contagem de linfócitos T CD4⁺ servem como marcadores indiretos de vínculo e retenção em cuidados médicos (TERZIAN et al., 2012). Definimos um paciente como vinculado aos cuidados a partir da data em que o mesmo teve um exame laboratorial registrado no SISCEL. A retenção em cuidados num determinado ano foi definida como a presença de um ou mais registros de exames laboratoriais realizados dentro daquele ano civil. O paciente foi considerado em uso de

1 TARV a partir da data de início da terapia indicado no sistema, independentemente da
2 adesão. A supressão viral foi definida como carga viral do HIV-1 com valor inferior a 50
3 cópias/uL na última medida da carga viral do ano. A migração de pacientes para outras
4 jurisdições ou a morte dos mesmos pode ocasionar um erro na estimativa do número de
5 indivíduos vinculados aos cuidados. Para minimizar este possível erro, pacientes sem
6 exames laboratoriais nos dois ou três anos subsequentes ao último exame foram
7 considerados vinculados aos cuidados apenas até o ano seguinte ao último registro
8 laboratorial (ALTHOFF et al., 2012; TORIAN; XIA; WIEWEL, 2014).

9 As informações referentes aos exames da contagem de linfócitos T CD4⁺ e da
10 quantificação da carga viral do HIV-1 foram coletadas em momentos específicos: primeiro
11 exame após o diagnóstico da infecção; último exame antes do início da TARV; primeiro
12 exame após o início da TARV; e último exame registrado no histórico do paciente para os
13 anos de 2012, 2013, 2014 e 2015, conforme disponibilidade dos mesmos. A relação entre o
14 número de exames realizados e o tempo de acompanhamento foi utilizada como parâmetro
15 de regularidade no acompanhamento ambulatorial.

16 Para indivíduos em uso de TARV, a última determinação da contagem de
17 linfócitos T CD4⁺ e da quantificação da carga viral do HIV-1 foi utilizada para verificar o grau
18 de resposta ao tratamento, ou seja, se houve resposta completa, imunológica, virológica ou
19 ausência de resposta à TARV. A resposta imunológica foi considerada presente para
20 valores de linfócitos T CD4⁺ maiores que 350 células/ μ L. Carga viral do HIV-1 com
21 resultados abaixo de 50 cópias/mL ($<1,70 \log_{10}$ cópias/mL) indicaram supressão viral, ou
22 presença de resposta virológica. A resposta completa foi caracterizada como a presença de
23 resposta imunológica e virológica conjuntas (FALSTER et al., 2009).

24

25 4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

26

27 O banco de dados foi tabulado em planilha da *Microsoft Office EXCEL 2007*
28 (*One Microsoft Way, Redmond, WA, USA*) e analisado pelo programa *IBM SPSS Statistics*
29 versão 20 (*SPSS, Chicago, IL, USA*). As variáveis categóricas foram descritas pela
30 frequência absoluta (n) e relativa (%) dos grupos e a análise estatística foi feita pelo teste de
31 Qui-quadrado (χ^2). Para as variáveis numéricas, calculou-se a média (desvio padrão) e
32 mediana com variação interquartil (IQR) de 25%-75% de cada grupo, os quais foram
33 comparados pelo uso do teste de Kruskal-Wallis, para distribuição não homogênea. As

1 variáveis de interesse foram submetidas à regressão logística binária ou multinomial,
2 conforme o caso, para a obtenção da razão de chances (*odds ratio*) e o respectivo intervalo
3 de confiança de 95% (IC-95%). Os resultados foram considerados significativos quando *p*-
4 valor foi menor que 0,05 ($p < 0,05$).

5

6 4.8 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

7

8 O estudo foi primeiramente submetido à Comissão de Avaliação de Projetos de
9 Pesquisa Científica (CAPEC) do HU (Processo 2616.2015.53, Parecer nº 092 de
10 06/04/2015), obtendo parecer favorável à sua realização. O protocolo de pesquisa foi
11 aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos da Universidade
12 Estadual de Londrina (CAAE: 44127215.0.0000.5231, Parecer CEP nº 1.053.745, de
13 27/04/2015).

14 Os dados foram obtidos por meio de levantamento no banco de dados *on line* do
15 SISCEL, disponibilizado pelo Ministério da Saúde para gerenciamento dos exames de Carga
16 Viral para o HIV-1 e contagem de linfócitos T CD4⁺. Todas as informações foram obtidas
17 retrospectivamente. Não ocorreu a coleta de material biológico extra dos pacientes
18 estudados, e os mesmos não foram submetidos a nenhum risco potencial ou incômodo. O
19 CEP dispensou o pedido do termo de consentimento livre e esclarecido, por se tratar de
20 pesquisa envolvendo coleta de informações em banco de dados. Os pesquisadores se
21 comprometeram a manter a identidade dos pacientes em sigilo por meio do Termo de Sigilo
22 de Informações encaminhado ao CEP. Para garantir a confidencialidade dos dados, a
23 identidade dos pacientes foi excluída antes da realização das análises.

24

25 4.9 PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

26

27 A pesquisa baseada na literatura foi realizada a partir da consulta às seguintes
28 bases de dados virtuais:

29 • Levantamento bibliográfico realizado nas bases Medline e PubMed
30 disponíveis *on line* e que apresentam referências bibliográficas, resumos e textos completos
31 de periódicos de língua inglesa;

1 • Levantamento bibliográfico realizado na base LILACS disponível *on line* e que
2 apresenta referências bibliográficas, resumos e textos completos de periódicos de língua
3 portuguesa e espanhola;

4 • Portal CAPES, com acesso a periódicos da área da saúde e medicina.

5 Como estratégia de busca nestas bases de dados, foram utilizadas as seguintes
6 palavras-chave, termos ou Descritores de Saúde principais, em português ou inglês: HIV,
7 carga viral (*viral load*), CD4, efetividade (*effectiveness*), cascata de cuidados (*cascade of*
8 *care*).

9

10

1 **5 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

2

3 Os resultados obtidos foram descritos e discutidos nos Artigos 1, 2 e 3.

4

5 • Artigo 1: **Cascade of care for people living with HIV infection in Southern**
6 **Brazil: results from a public health network**

7

8 • Artigo 2: **Effectiveness of antiretroviral therapy of patients with HIV-1**
9 **infection according to the municipality size: sociodemographic and**
10 **laboratorial characteristics**

11

12 • Artigo 3: **Safety of monitoring the antiretroviral therapy response in HIV-1**
13 **infection using CD4⁺ T cell count at long-term intervals**

14

15

1 5.1 ARTIGO 1

2 **Cascade of care for people living with HIV infection in Southern Brazil: results from a**
3 **public health network**

4

5

6 **Cascata de cuidados para pessoas vivendo com infecção do HIV no sul do Brasil:**
7 **resultados de uma rede de saúde pública**

8

9

10 **Cascada de atención para las personas que viven con infección por VIH en el sur de**
11 **Brasil: resultados de una red de salud pública**

12

13 **Running Title:** Cascade of care for HIV

14

15

16 Ingridt Hildegard VOGLER^{1,2}; Daniela Frizon ALFIERI¹; Heloisa Damazio Bruna
17 GIANJACOMO², Elaine Regina Delicato de ALMEIDA^{2,3}; Edna Maria Vissoci REICHE^{2,3}

18

19 ¹ Postgraduate Program in Health Sciences, State University of Londrina, Paraná, Brazil;

20 ² Molecular Diagnosis Section, Clinical Analysis Laboratory, University Hospital, State
21 University of Londrina, Paraná, Brazil.

22 ³ Department of Pathology, Clinical Analysis and Toxicology, Health Sciences Center, State
23 University of Londrina, Paraná, Brazil.

24

25 Correspondence: Edna Maria Vissoci Reiche, Department of Pathology, Clinical Analysis and
26 Toxicology, Health Sciences Center, State University of Londrina, Av. Robert Koch, 60, CEP
27 86.038-440, Londrina, Paraná, Brazil. Phone/FAX number: +55-43-3371-2619. e-mail:
28 reiche@sercomtel.com.br

29

1 **Compliance with Ethical Standards**

2 The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was
3 approved by the Research Ethics Committee of the Londrina State University (CAAE
4 44127215.0.0000.5231). For this type of study formal consent is not required.

5

6 **Funding**

7 The study did not receive any financial support.

8

9 **Author's contribution**

10 IHV and EMVR made substantial contributions to the conception and design,
11 acquisition of data, analysis and interpretation of data; drafting the article or revising it
12 critically for important intellectual content; and final approval of the version to be published.
13 DFA participated in the acquisition of data, analysis and interpretation of data, and final
14 approval of the version to be published. HDBG participated in the laboratory tests and
15 approval of the final version of the manuscript. ERDA participated with the critical review
16 and approval of the final version of the manuscript. All authors assume responsibility for all
17 aspects of the work.

18

19 **Conflict of Interest**

20 The authors declare that they have no conflict of interest.

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

1 Abstract

2

3 The cascade of care for people living with HIV infection (PLHIV) describes steps in
4 diagnosis, linkage and retention in care, the provision and success of combination
5 antiretroviral therapy (cART). The aim of this study was to evaluate the cascade of care for
6 the steps of retention in care, cART use, and viral load suppression in a cohort of PLHIV
7 attended at a Brazilian public health network. Data of PLHIV from 116 cities of Paraná State,
8 Southern Brazil, attended during 2012-2015, were retrospectively collected using the System
9 of Control of Laboratory Tests (SISCEL). The steps of the cascade of care were evaluated
10 longitudinally from 2012 to 2015 and for different demographic characteristics in the last
11 year. The number of PLHIV that were linked to care increased from 2012 to 2015 (4,106 to
12 5,030 individuals). The proportion of PLHIV that were retained in care showed a trend toward
13 stabilization around 81.7-86.9%. The use of cART increased yearly until a rate of 90.3% of
14 PLHIV that were retained in care. Suppressed viral load was achieved by 72.8% of those on
15 cART and 57.1% of those linked to care. In 2015, retention in care and HIV viral suppression
16 were more likely to occur in older PLHIV than younger ones as well as living in medium-
17 sized cities than in large or small sized cities. In conclusion, the study showed a high level of
18 retention in care and HIV suppression on cART as well as emphasized that current efforts for
19 treating already-infected PLHIV remain a challenge for our health public institutions and may
20 contribute to highlight steps for improvement of the HIV cascade of care in our population.

21

22

23

24

25 **Keywords:** Antiretroviral Therapy, Highly Active; Delivery of Health Care; HIV; Sustained
26 Virologic Response.

27

28

29

30

31

32

33

34

1 **Resumo**

2
3 A cascata de cuidados para pessoas que vivem com infecção pelo HIV (PVHA) descreve
4 etapas no diagnóstico, vinculação e retenção em cuidados, provisão e sucesso da terapia anti-
5 retroviral combinada (cART). O objetivo deste estudo foi avaliar a cascata de cuidados em
6 relação às etapas de retenção no cuidado, uso de cART e supressão da carga viral em uma
7 coorte de PVHA atendida na rede pública. Os dados das PVHA de 116 cidades do Paraná, no
8 sul do Brasil, atendidas durante o período 2012-2015, foram retrospectivamente coletados
9 utilizando o Sistema de Controle de Testes de Laboratório (SISCEL). As etapas da cascata de
10 cuidados foram avaliadas longitudinalmente de 2012 a 2015 e para diferentes características
11 demográficas no último ano. O número de PVHA que estavam vinculados aos cuidados
12 aumentou de 2012 a 2015 (4,106 para 5,030 indivíduos). A proporção de PVHA que foram
13 mantidos no cuidado mostrou uma tendência de estabilização em torno de 81,7-86,9%. O uso
14 de cART aumentou anualmente até uma taxa de 90,3% das PVHA que foram mantidas no
15 tratamento. A carga viral suprimida foi alcançada em 72,8% daqueles em cART e 57,1% das
16 pessoas vinculadas aos cuidados. No ano de 2015, a retenção em cuidados e a supressão viral
17 do HIV foram mais prováveis de ocorrer em PVHA mais velhas do que nas mais jovens, além
18 de viver em cidades médias do que em cidades grandes ou pequenas. Em conclusão, o estudo
19 mostrou um alto nível de retenção no cuidado e supressão do HIV com o uso de cART, bem
20 como enfatizou que os esforços atuais para o tratamento das PVHA já infectadas continuam
21 sendo um desafio para nossas instituições públicas de saúde e podem contribuir para destacar
22 os passos para a melhoria da cascata de cuidados contínuos do HIV em nossa população.

23

24

25

26

27 **Palavras-chaves:** Terapia Antiretroviral de Alta Atividade; Assistência à Saúde; HIV;
28 Resposta Viral Sustentada.

29

30

31

32

33

34

1 **Resumen**

2

3 La cascada de atención para las personas que viven con la infección por VIH (PVVIH)
4 describe los pasos en el diagnóstico, vinculación y retención en la atención, la provisión y el
5 éxito de la terapia antirretroviral combinada (cART). El objetivo de este estudio fue evaluar la
6 cascada de cuidados en relación a las etapas de retención en la ciudad, uso de cART y
7 supresión de la carga viral en una cohorte de PVVIH atendida en la red pública. Los datos de
8 PVVIH de 116 ciudades del estado de Paraná, sur de Brasil, atendidos durante 2012-2015,
9 fueron recolectados retrospectivamente utilizando el Sistema de Control de Pruebas de
10 Laboratorio (SISCEL). Los pasos de la cascada de atención se evaluaron longitudinalmente
11 de 2012 a 2015 y para diferentes características demográficas en el último año. El número de
12 PVVIH que se vinculó a la atención aumentó de 2012 a 2015 (4,106 a 5,030 personas). La
13 proporción de PVVIH que se mantuvieron en la atención mostró una tendencia hacia la
14 estabilización en torno al 81,7-86,9%. El uso de cART aumentó anualmente hasta una tasa de
15 90.3% de PVVIH que se retuvieron en la atención. La carga viral suprimida se logró en un
16 72.8% de aquellos en cART y en un 57.1% de aquellos vinculados a la atención. En 2015, la
17 retención en el cuidado y la supresión viral del VIH tenían más probabilidades de ocurrir en
18 las PVVIH más viejas que en las más jóvenes, así como en las ciudades medianas que en las
19 ciudades grandes o pequeñas. En conclusión, el estudio mostró un alto nivel de retención en la
20 atención y supresión del VIH en cART y enfatizó que los esfuerzos actuales para tratar a las
21 PVVIH ya infectadas siguen siendo un desafío para nuestras instituciones públicas de salud y
22 pueden contribuir a resaltar los pasos para mejorar el cascada de atención de la infección por
23 VIH en nuestra población.

24

25

26

27

28 **Palabras clave:** Terapia Antirretroviral Altamente Activa; Prestación de Atención de Salud;
29 VIH; Respuesta Viroológica Sostenida.

30

31

32

33

1 INTRODUCTION

2 An important study found that the initiation of combination
3 antiretroviral therapy (cART) in people living with HIV infection (PLHIV) that are adults
4 with a CD4⁺ T cell count of more than 500 cells/ μ L provided more benefits than starting
5 such therapy in patients when the CD4⁺ T cell count had declined to 350 cells/ μ L. The
6 approach of cART initiation at soon after diagnosis leads to reductions in serious AIDS-
7 related events, such as developing AIDS cancers and opportunistic infections, as well as
8 serious non-AIDS-related events, including cardiovascular, renal and liver diseases and non-
9 AIDS defining cancers.¹

10 The currently proposed cascade of care for PLHIV encompasses five main steps, such
11 as diagnosis, entry into care, retention in care, prescription of combination antiretroviral
12 therapy (cART), and viral suppression.² The ultimate goal of HIV treatment is to achieve the
13 suppressed viral load so that the patient can stay healthy, live longer and with reduced
14 chances of transmitting the infection to other people.³ The models of the cascade of care differ
15 in how they outline the stages of HIV services needed for a HIV-positive individual to
16 achieve viral load suppression.⁴ The steps are typically calculated in a conditional manner,
17 with the number of persons completing the prior step serving as the base population for the
18 next step.⁵ Differences in the construction of the cascade of care are common, some are
19 prevalence-based and other are diagnosis-based; in the first case, each step represents a
20 percentage of the total number of PLHIV diagnosed or not, and in the second case, only
21 diagnosed cases are counted in the denominator.²

22 The UNAIDS has proposed a goal of 90-90-90, an approach where it is expected that
23 90% of all people with HIV infection should have the infection diagnosed, 90% of all people
24 with diagnosed HIV infection should be consistently receiving cART and 90% of all people
25 receiving cART should have a fully suppressed viral load.⁶ In 2017, the Department of
26 Surveillance, Prevention, and Control of Sexually Transmitted Infection, HIV/AIDS and Viral
27 Hepatitis of the Brazilian Ministry of Health proposed a technical guideline to elaborate the
28 cascade of the continuum care of PLHIV to be applied in the Brazilian states and
29 municipalities.⁷

30 To our knowledge, information about the cascade of care for PLHIV in Paraná State
31 region is unknown. To address this issue, we aimed to evaluate the cascade of care for the
32 steps of retention in care, cART use, and viral load suppression in a cohort of PLHIV attended
33 at the public health network in 116 municipalities of Paraná State, Southern Brazil.

34

1 **METHODS**

2 An observational retrospective study was carried out with all outpatient PLHIV with
3 medical request for CD4⁺ T cell count and/or HIV-1 viral load attended at the Clinical
4 Analysis Laboratory of the University Hospital of Londrina State University, Paraná State,
5 Southern Brazil, during 2012 to 2015. These patients came from 116 cities of the North and
6 part of the East Macro-regions of Health Secretariat of Parana State, encompassing a total
7 population of 2,770,115 inhabitants living in an area of 59,191 km². In this region, there is a
8 total of 108 (93,1%) cities classified as small-sized (<50,000 inhabitants), four (3.4%) as
9 medium-sized (50,000 to 100,000 inhabitants) and other four (3.4%) as large-sized (>100,000
10 inhabitants) cities.⁸

11 Data were obtained by consulting the System of Control of Laboratory Tests
12 (SISCEL), an online application developed by the Health Ministry of Brazil for management
13 of both CD4⁺ T cell count and HIV-1 viral load. The study was conducted in accordance with
14 the Declaration of Helsinki and was approved by the local Research Ethics Committee
15 (CAAE 44127215.0.0000.5231). Considering that the study was based on a query in a
16 database, an informed consent was not obtained from the patients; however, to guarantee the
17 confidentiality, we consecutively identified by number the patient records/data prior to the
18 analysis.

19 Sample was obtained consecutively, in convenience of time and location, and
20 consisted of sociodemographic variables and laboratory biomarkers of PLHIV that were at
21 monitoring of HIV-1 infection. Data from the PLHIV were checked in two queries to the
22 system, to ensure the reliability of information, and all duplicate records were removed. We
23 included all individuals registered on SISCEL database, in use or not of cART, and that
24 performed HIV-1 viral load and/or CD4⁺ T cell count during the study period. Patients who
25 carried out HIV-1 viral load for diagnostic purposes and obtained an undetectable result were
26 excluded from the study.

27 The study was carried out in a longitudinal design (from 2012 to 2015), as well as in a
28 cross-sectional design (year 2015). The variables of interest were verified for each calendar
29 year (2012-2015). We inferred the subjects as being “linked in care” from the date of the first
30 reported CD4⁺ T cell count or HIV-1 viral load registered in SISCEL. The presence of any
31 CD4⁺ T cell count or HIV-1 viral load report was used to indicate a clinical care episode.
32 Those PLHIV were defined as “retained in care” if they had performed at least one
33 laboratorial exam in that calendar year. The individual was considered “on cART use” since
34 the moment of beginning of the cART indicated in the SISCEL system, even if adherence was

1 unknown. PLHIV was defined as having “suppressed viral load” or suppression of HIV
2 infection if they showed a viral load value of less than 50 copies/mL verified for each
3 calendar year. We considered this viral load threshold due to the sensitivity of reagent set
4 provided by the Brazilian public network during the period of the study, such as branched-
5 DNA (bDNA, Versant® HIV-1 RNA 3.0 Assay, Siemens Healthcare, USA), with lower
6 detection limit of 50 copies/mL and quantitative polymerase chain reaction (qPCR, Abbott
7 Real Time HIV-1, Abbott Molecular Inc. USA), with lower detection limit of 40 copies/mL.
8 Patients with no laboratory visits in the last two or three years of the study were excluded of
9 the linkage to care from the second year of absence and considered lost in the follow-up due
10 to death or migration.^{9,10}

11

12 *Statistical analysis*

13 Data were analyzed using IBM SPSS program version 20 (Chicago, IL, USA). We
14 calculated the median and interquartile range (IQR) of 25% and 75% of each continuous
15 variable. Demographic characteristics were categorized and described as absolute number (n)
16 and relative frequency (%), and were compared by Chi-square test (χ^2). Unadjusted and
17 adjusted analyses were obtained using logistic binary regression, and *odds ratio* and 95%
18 confidence interval (CI) were calculated. Results were considered significant when *p* value
19 was less than 0.05 ($p < 0.05$).

20

21 **RESULTS**

22 *Period from 2012 to 2015:*

23 We had a total of 4106, 4651, 4876 and 5030 patients linked to care during the
24 calendar years of 2012 to 2015, respectively. During this period, the proportions of patients
25 that were classified as “retained in care” became stable in values of 85.8%, 81.7%, 84.8% and
26 86.9% from 2012 to 2015, respectively ($\chi^2=0.74$; $p=0.387$). The proportions of individuals
27 linked to care and that were on cART showed a trend of increase from 69.9% to 78.4% from
28 2012 to 2015 ($\chi^2=18.27$; $p < 0.001$). In the same period, suppressed viral load also increased
29 from 50.2% to 57.1% ($\chi^2=21.67$; $p < 0.001$) among PLHIV linked to care (Figure 1a). When
30 proportions were calculated over the prior step in cascade of care, we found that the use of
31 cART represented an increase of 81.5%, 83.8%, 87.1% and 90.3% of the overall PLHIV
32 retained in care in the years of 2012 to 2015, respectively ($\chi^2=10.95$; $p < 0.001$). In the same
33 way, the rates of suppressed viral load among those on cART were 71.8%, 66.4%, 68.2% and
34 72.8% from 2012 to 2015, respectively ($\chi^2=0.63$; $p=0.426$) (Figure 1b).

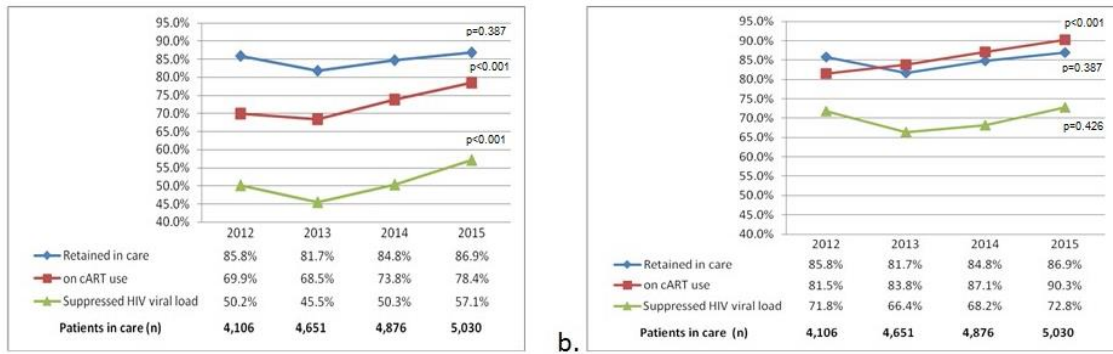


Figure 1: Rates of people living with HIV infection linked to care that were retained in care, on cART and with suppressed viral load during the period of 2012-2015.

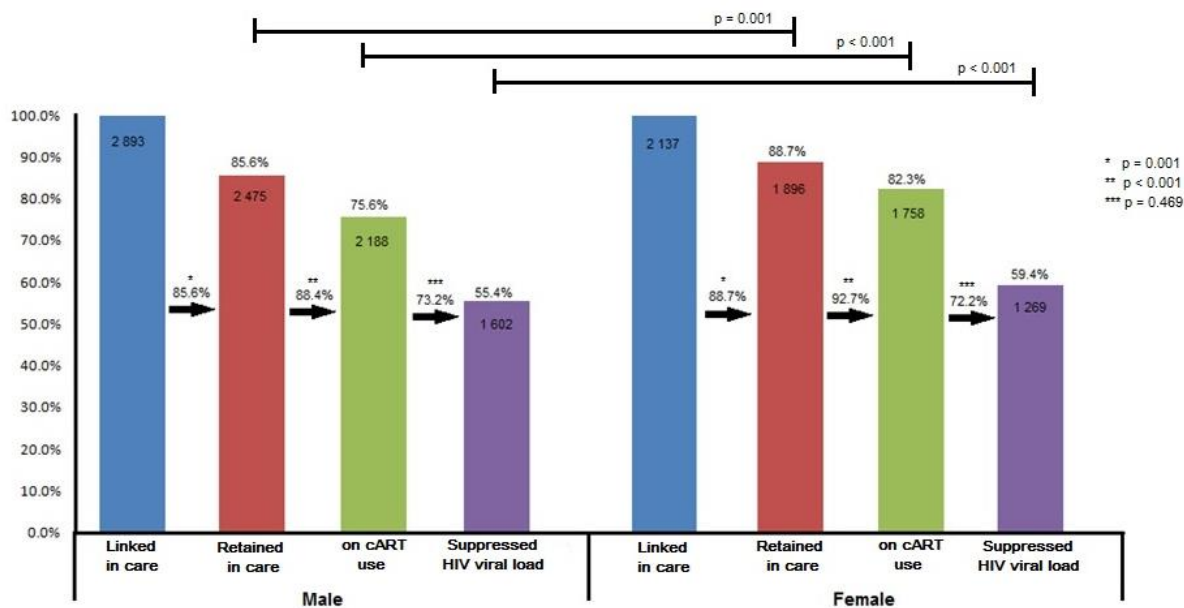
(a) All the proportions refer to the overall number of patients linked to care in each calendar year: n = 4106 (2012), n=4651 (2013), n=4876 (2014) and n=5030 (2015)

(b) Proportions from each step on the cascade of care were calculated over the overall number of patients from the prior step.

cART: combination antiretroviral therapy

Cascade of Care in the year 2015:

In the year 2015, a total of 5030 PLHIV from our jurisdiction were linked to care. We constructed a cascade of care for male and female individuals, and we found that female patients showed greater frequency of retention in care (88.7% vs. 85.6%; $\chi^2=10.85$; $p=0.001$), on cART use (82.3% vs. 75.6%; $\chi^2=33.77$; $p<0.001$) and suppressed viral load (59.4 vs. 55.4%; $\chi^2=32.52$; $p<0.001$) when compared to male. When the prior step of the cascade of care was used as the denominator of the next step, cART use showed higher frequency in female when compared to male (92.7% vs. 88.4%; $\chi^2=22.79$; $p<0.001$); moreover, the suppressed viral load was smaller in female than in male, but the difference was not statistically significant (72.2% vs. 73.2%; $\chi^2=0.52$; $p=0.469$), as shown in Figure 2.



1
2 **Figure 2: Cross-sectional cascade of care for male and female people living with HIV infection**
3 **during the year of 2015 in 116 cities of Paraná State, Brazil.**

4 cART: combination antiretroviral therapy

5
6
7
8

9 *Demographic characteristics in the year 2015*

10 In the year 2015, the median age of the PLHIV linked to care was 39.5 years (IQR
11 31.3-48.6), the median time since diagnosis was 6.1 years (IQR 2.0-11.3) and the median time
12 on cART was 4.8 years (IQR 1.8-10.0). Most of the PLHIV were male (57.5%), Caucasians
13 (74.2%), with up to seven years of education (51.2%) and living in large-sized cities (59.0%),
14 as shown in Table 1. We evaluated the cascade of care for the steps of retention in care, cART
15 use, and viral load suppression for some demographic variables. We found that frequencies of
16 retention in care were significantly higher in female than in male, in individuals that were
17 diagnosed for more than 10 years when compared to those diagnosed for up to 4 years, in
18 those on cART use for 15 years or more when compared to those on therapy for up to 4 years.
19 The retention in care was significantly smaller in patients 30-39 years old when compared to
20 older ones. PLHIV on cART use were more likely to be female, to have up to 11 years of
21 education when compared to more educated individuals, living in medium-sized cities than in
22 large-sized ones and being diagnosed for 5 years or more. The use of cART showed small
23 frequencies in younger adults of 15 to 39 years when compared to older of 50 or more years

1 of age. Suppressed viral load was significantly higher in female than male, in older patients
 2 with 50 years or more when compared to younger ones, in Caucasians than in non-
 3 Caucasians, in individuals living in medium-sized cities when compared to large-sized ones,
 4 and in those diagnosed for 5 or more years when compared to early diagnosed (Table 1).

5
 6 *Logistic binary regression*

7 We analyzed all the variables in a logistic regression, using male patients, older (≥ 50
 8 years old), Caucasians, well educated (≥ 12 years of scholarship), living in large-sized
 9 municipalities and recently being diagnosed for HIV-1 (0-4 years) as the reference group. The
 10 results showed that retention in care was more likely to occur in female (OR 1.29; 95% CI:
 11 1.08-1.54; $p=0.004$), living in medium-sized cities (OR 1.36; 95% CI: 1.02-1.80; $p=0.037$)
 12 and being diagnosed for more than 15 years (OR 1.61; 95% CI: 1.15-2.25; $p=0.005$).
 13 Retention in care was less likely to occur in people aging 30-39 years (OR 0.72; 95% CI:
 14 0.57-0.92; $p=0.009$) and non-educated ones (OR 0.56; 95% CI: 0.33-0.96; $p=0.034$). The use
 15 of cART was significantly greater among PLHIV without any education level (OR 4.03; 95%
 16 CI: 1.26-12.88; $p=0.019$) and in those that have studied for 8-11 years (OR 1.41; 95% CI:
 17 1.03-1.92; $p=0.030$), living in small-sized cities (OR 1.39; 95% CI: 1.08-1.80; $p=0.012$) and
 18 medium-sized cities (OR 1.66; 95% CI: 1.14-2.41; $p=0.008$) and being diagnosed for more
 19 than five years, but it was less likely to occur in PLHIV aging 15-29 years (OR 0.45; 95% CI:
 20 0.31-0.63; $p<0.001$). Regarding to suppressed viral load, we could observe that it was more
 21 likely to occur among medium-sized cities inhabitants (OR 1.30; 95% CI: 1.03-1.64; $p=0.026$)
 22 and less likely to occur among younger PLHIV, non-Caucasians (OR 0.71; 95% CI: 0.61-
 23 0.84; $p<0.001$), and with worst education level (Table 2).

24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32 **Table 1** Cascade of care for the steps of retention in care, use of cART and suppressed
 33 viral load, stratified according demographic characteristics of patients infected with human

1 immunodeficiency virus type 1, evaluated in 2015.

| Patients Linked to Care | | | | |
|-------------------------------------|---------------------|--------------------|----------------|--------------------------------|
| Variables | Total | Retained in | on cART | Suppressed |
| | (Column %) | Care | use | viral load ¹ |
| | | (Row %) | (Row %) | (Row %) |
| Total | 5030 (100.0) | 4371 (86.9) | 3946 (78.4) | 2871 (57.1) |
| Sex | | | | |
| Female | 2137 (42.5) | 1896 (88.7)* | 1758 (82.3)* | 1269 (59.4)* |
| Male | 2893 (57.5) | 2475 (85.6)§ | 2188 (75.6)§ | 1602 (55.4)§ |
| Age (years) | | | | |
| 0 – 14 | 88 (1.7) | 80 (90.9) | 77 (87.5) | 50 (56.8)* |
| 15 - 29 | 941 (18.7) | 811 (86.2) | 643 (68.3)* | 405 (43.0)* |
| 30 – 39 | 1483 (29.5) | 1259 (84.9)* | 1143 (77.1)* | 778 (52.5)* |
| 40 - 49 | 1372 (27.3) | 1207 (88.0) | 1128 (82.2) | 841 (61.3)* |
| 50 – 90 | 1146 (22.8) | 1014 (88.5)§ | 955 (83.3)§ | 797 (69.5)§ |
| Median (IQR) ² | 39.5 (31.3-48.6) | | | |
| Ethnicity | | | | |
| Caucasian | 3732 (74.2) | 3258 (87.3)§ | 2937 (78.7)§ | 2198 (58.9)§ |
| Non-Caucasian | 1298 (25.8) | 1113 (85.7) | 1009 (77.7) | 673 (51.8)* |
| Educational level (years) | | | | |
| None | 143 (2.8) | 119 (83.2) | 115 (80.4) | 82 (57.3) |
| 1 – 3 | 570 (11.3) | 503 (88.2) | 463 (81.2)* | 324 (56.8) |
| 4 – 7 | 1865 (37.1) | 1628 (87.3) | 1506 (80.8)* | 1090 (58.4) |
| 8 – 11 | 1525 (30.3) | 1353 (88.7) | 1226 (80.4)* | 892 (58.5) |
| ≥ 12 | 726 (14.4) | 634 (87.3)§ | 542 (74.7)§ | 423 (58.3)§ |
| Not Known | 201 (4.0) | | | |
| Municipality of living ³ | | | | |
| Small-sized | 1461 (29.0) | 1260 (86.2) | 1145 (78.4) | 806 (55.2) |
| Medium-sized | 603 (12.0) | 540 (89.6) | 502 (83.3)* | 384 (63.7)* |

| Patients Linked to Care | | | | |
|--|---------------------|--------------------------------|---------------------------|--|
| Variables | Total (Column %) | Retained in Care (Row %) | on cART use (Row %) | Suppressed viral load ¹ (Row %) |
| Large-sized | 2966 (59.0) | 2571 (86.7)§ | 2299 (77.5)§ | 1681 (56.7)§ |
| Time of HIV infection diagnosis (years) | | | | |
| 0 – 4 | 2218 (44.1) | 1895 (85.4)§ | 1510 (68.1)§ | 1074 (48.4)§ |
| 5 – 9 | 1250 (24.9) | 1075 (86.0) | 1047 (83.8)* | 767 (61.4)* |
| 10 – 14 | 999 (19.9) | 885 (88.6)* | 875 (87.6)* | 639 (64.0)* |
| ≥ 15 | 563 (11.2) | 516 (91.7)* | 514 (91.3)* | 391 (69.4)* |
| Median (IQR) ² | 6.1 (2.0-11.3) | | | |
| Time on cART ⁴ (years) | | | | |
| 0 – 4 | 2273 (45.2) | 1999 (87.9)§ | 1999 (87.9)§ | 1403 (61.7)§ |
| 5 – 9 | 1058 (21.0) | 944 (89.2) | 944 (89.2) | 711 (67.2)* |
| 10 – 14 | 715 (14.2) | 624 (87.3) | 624 (87.3) | 456 (63.8) |
| ≥ 15 | 405 (8.1) | 379 (93.6)* | 379 (93.6) | 301 (74.3)* |
| Naïve | 579 (11.5) | 425 (73.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Median (IQR) ² | 4.8 (1.8-10.0) | | | |

1 ¹ HIV-1 viral load with lower limit of detection of 50 copies/mL or 1.70 log₁₀ copies/mL

2 ² Values expressed as median and interquartile range (IQR) 25%-75%.

3 ³ Municipality: small-sized (<50,000 inhabitants); medium-sized (50-100,000 inhabitants); large-sized (>100,000 inhabitants).

4 ⁴ cART: combination antiretroviral therapy.

5 * p<0.05 based on a reference category (§) for each variable.

1 **Table 2** Logistic binary regression for variables associated to retention in care, cART
 2 use and suppressed viral load in people living with HIV linked to care, from Paraná State,
 3 Brazil, year 2015.

| Variables | Retained in care | | On cART use ¹ | | Suppressed viral load ² | |
|--|-------------------------|----------------|--------------------------|----------------|------------------------------------|----------------|
| | OR adjusted (95% CI) | <i>p value</i> | OR adjusted (95% CI) | <i>p value</i> | OR adjusted (95% CI) | <i>p value</i> |
| Sex | | | | | | |
| Female | 1,29 (1.08-1.54) | 0.004 | 1.11 (0.88-1.40) | 0.387 | 1.00 (0.86-1.16) | 0.992 |
| Male | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | |
| Age (years) | | | | | | |
| 0 – 14 | 1.50 (0.68-3.29) | 0.314 | 0.62 (0.16-2.37) | 0.483 | 0.41 (0.24-0.70) | 0.001 |
| 15 - 29 | 0.83 (0.63-1.09) | 0.187 | 0.45 (0.31-0.63) | <0.001 | 0.29 (0.23-0.38) | <0.001 |
| 30 – 39 | 0.72 (0.57-0.92) | 0.009 | 0.73 (0.52-1.05) | 0.088 | 0.39 (0.31-0.49) | <0.001 |
| 40 - 49 | 0.94 (0.74-1.21) | 0.644 | 0.83 (0.57-1.21) | 0.327 | 0.57 (0.46-0.71) | <0.001 |
| 50 – 90 | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | |
| Ethnicity | | | | | | |
| Caucasian | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | |
| Non-Caucasian | 0.91 (0.75-1.09) | 0.298 | 1.14 (0.89-1.47) | 0.303 | 0.71 (0.61-0.84) | <0.001 |
| Educational level (years) | | | | | | |
| None | 0.56 (0.33-0.96) | 0.034 | 4.03 (1.26-12.88) | 0.019 | 0.58 (0.35-0.95) | 0.032 |
| 1 – 3 | 0.91 (0.64-1.30) | 0.612 | 1.06 (0.68-1.65) | 0.788 | 0.52 (0.38-0.70) | <0.001 |
| 4 – 7 | 0.87 (0.67-1.14) | 0.323 | 1.12 (0.81-1.54) | 0.494 | 0.65 (0.51-0.82) | <0.001 |
| 8 – 11 | 1.09 (0.83-1.43) | 0.550 | 1.41 (1.03-1.92) | 0.030 | 0.74 (0.58-0.94) | 0.016 |
| ≥ 12 | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | |
| Municipality of living ³ | | | | | | |
| Small-sized | 1.09 (0.90-1.31) | 0.396 | 1.39 (1.08-1.80) | 0.012 | 0.94 (0.80-1.11) | 0.458 |
| Medium-sized | 1.36 (1.02-1.80) | 0.037 | 1.66 (1.14-2.41) | 0.008 | 1.30 (1.03-1.64) | 0.026 |
| Large-sized | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | |
| Time of diagnosis (years) | | | | | | |
| 0 – 4 | 1.00 | | 1.00 | | 1.00 | |
| 5 – 9 | 0.94 (0.76-1.16) | 0.563 | 8.13 (5.47-12.11) | <0.001 | 1.00 (0.83-1.20) | 0.985 |
| 10 – 14 | 1.23 (0.96-1.56) | 0.095 | 19.64 (10.34-37.32) | <0.001 | 0.95 (0.78-1.16) | 0.637 |
| ≥ 15 | 1.61 (1.15-2.25) | 0.005 | 54.62 (13.48-221.30) | <0.001 | 0.95 (0.74-1.21) | 0.663 |

4 ¹ cART: combination antiretroviral therapy.

5 ² HIV-1 viral load with lower limit of detection of 50 copies/mL or 1.70 log₁₀ copies/mL

6 ³ Municipality: small-sized (<50,000 inhabitants); medium-sized (50-100,000 inhabitants);
 7 large-sized (>100,000 inhabitants).

8

1 DISCUSSION

2 In this work, we studied a population of PLHIV that were monitored for laboratory
3 parameters in the public health network of Paraná State, Southern Brazil. Our objective was to
4 evaluate the proportion of PLHIV that were successful in some steps of the cascade of care,
5 analyzed in a longitudinal, as well as in a cross-sectional design.

6 In the longitudinal design, data from 2012 until 2015 were analyzed and we verified
7 that the number of PLHIV who were linked to care increased from 4,106 to 5,030 individuals,
8 indicating that HIV-infection and/or diagnosis are increasing over the time. The proportion of
9 individuals that were retained in care showed a trend toward stabilization of 81.7-86.9% in
10 this period. The use of cART increased continuously from 2012 to 2015, and reached 90.3%
11 among those retained in care, at 2015. In the last year, the rate of suppressed viral load was
12 72.8% of those on cART and 57.1% among the overall population linked to care. These
13 results are in agreement with those reported in developed countries, such as Canada, where
14 the proportions of patients retained in care that experienced cART and that achieved the
15 suppression of HIV infection were of 88.0% and 76.0%, respectively,¹¹ and in the United
16 States, where the rates of patients retained in care that were on cART use and that achieved
17 viral suppression were of 89.0% and 77.0%, respectively.¹²

18 Increasing the proportion of PLHIV who have suppressed viral load is the goal of any
19 HIV treatment program. The results of the present study demonstrate that we have not yet
20 fully reached the 90-90-90 UNAIDS goal.⁶ However, some important considerations must be
21 highlighted about our results. First, we were not able to define the proportion of patients
22 diagnosed with HIV-1 infection in our jurisdiction; therefore, our data of PLHIV in care
23 represent only those who were diagnosed with HIV-1 infection and looked for a public health
24 service for this infection management. Second, the increase in the rates of PLHIV on cART is
25 substantial, but refers only to individuals under clinical and laboratory care. Third, the
26 definition of suppressed viral load used for the present study was below 50 copies/mL,
27 different from other studies.^{3,10,13} Even with a lower threshold, our result for suppressed viral
28 load was similar to the previously reported rate of 77.1% for individuals on cART in Brazil,
29 but with a viral load cut off below 400 copies/mL.¹⁴

30 In our cross-sectional analysis, only data from the last year of the study (2015) were
31 used for demographic characterization of the population in the steps of the cascade of care.
32 Some variables showed expected results as described elsewhere, such as females and patients
33 older than 50 years were more likely to be retained in care, as well as Caucasians and older
34 people had better viral load suppression.^{3,10,15} The high rates of retention in care and

1 suppressed viral load among adults than youth were also showed in a study carried out in US
2 population of HIV-infected adolescents and young adults where, approximately, 30.0% of the
3 diagnosed youth are linked to care and retained for one year. Along the HIV cascade,
4 adolescents and young adults from United States appear to have larger declines than older
5 adults in all steps, resulting in estimated viral suppression of less than 6.0% of those
6 infected.¹⁶

7 About education level, when all the ranges were compared to the one of ≥ 12 years of
8 schooling, we found a worst retention in care for patients without schooling, a significant
9 positive association between cART use and the groups of non-educated and 8-11 years, and a
10 significant negative association of viral load suppression and education of up to 11 years. This
11 finding was partially in agreement with other studies that associate more educational level
12 with more retention in care, as well as with more adherence to therapy.^{17,18} However, we
13 could not explain why non-educated individuals in our population had greater chance to be on
14 cART use when compared to well-educated ones.

15 We found that PLHIV diagnosed for longer time were more likely to be retained in
16 care and to be on cART, but not to have suppressed viral load. HIV diagnosis for over than
17 10 years and undetectable viral load were previously associated with higher levels of
18 adherence.¹⁸ However, once our patients diagnosed for longer time did not show improved
19 viral suppression, we can conclude that adherence should be more encouraged in our
20 population.

21 Compared to large-sized cities, individuals living in medium-sized and small-sized
22 ones showed greater chance to be on cART, and retention in care and viral load suppression
23 were more likely to occur for those living in medium-sized cities. Cities with less than
24 100,000 inhabitants represent around 97.0% of all municipalities analyzed in the present study
25 and 41.0% of our patients lived in these locals. Cities with less than 50,000 inhabitants are
26 usually not locally provided by secondary (specialized outpatient) or tertiary (hospitals)
27 healthcare provision and need support of the Regional Health institution, which is defined as a
28 group of adjacent municipalities attended by primary healthcare, emergency, psychosocial
29 care, specialized outpatient care, inpatient care, and disease surveillance services.¹⁹ Brazilian
30 regions poorly developed were previously found to have lower percentages of treated patients
31 presenting undetectable viral load than more developed ones.¹⁴ In our study, we found
32 unexpected better results especially for individuals living in medium-sized municipalities.

33 Cascade of care improvement is a challenge everywhere. Optimal outcomes along the
34 cascade of care for PLHIV have not been achieved even in the United States, where among all

1 PLHIV, about 86.0% had been diagnosed with HIV infection, 40.0% were engaged in
2 medical care, 37.0% were on cART, and only 30.0% had a suppressed viral load.²⁰ The
3 Brazilian model was constructed adapting the measurements to the availability of national
4 data, and it is supposed that about 83.0% of PLHIV are diagnosed, 80.0% linked to care,
5 66.0% retained in care, 52.0% on cART use and 46.0% with suppressed viral load.²¹

6 We should not compare our data to Brazilian cascade of care, because we cannot
7 guarantee the number of PLHIV in our jurisdiction. Brazilian Ministry of Health estimates
8 that 0.39% of the entire population is infected with HIV.²¹ This would represent about ten
9 thousand PLHIV at our region, but this number does not take into account probable
10 differences in rates from large and small sized cities.^{22,23} If we consider this number, it
11 evidences that an half of this population is out of our study, and this could mean low rate of
12 diagnosis of HIV infection, PLHIV in care in the private network, or both.²⁴ It is believed that
13 only 24.0% of Brazilian population have a private health insurance.¹⁹

14 A systematic review identified significant variability in the proposed models of
15 cascade of care for PLHIV. The models describe differences in the number of steps
16 delineated, in the definitions used to delineate both numerators and denominators at each of
17 the steps, in the attendance requirements used in defining linkage to care or cART use, as well
18 as in what cut-off constituted viral load suppression.¹³ These models usually show the results
19 with a bar graphic where each bar represents the proportion of persons completing each
20 step.^{2,25} If the denominator is kept constant throughout sequential steps, the overall impact of
21 cumulative losses is visually more apparent. If the numerator in the first step is taken to be the
22 denominator of the subsequent step, each step is essentially represented as a separate event
23 and the impact of cumulative losses through sequential steps is visually de-emphasized.²⁶
24 Some studies represent these two approaches together because they give better information
25 about the health process, specially for viral load suppression.^{27,28} For example, in a study with
26 HIV-positive sex workers in Cambodia, viral suppression was obtained only for 23% of the
27 diagnosed HIV-positive women in the cohort, but this proportion increased to 59% when
28 considering those women that were in care for the last 12 months.²⁸ In India, 31% of the
29 diagnosed patients and 82% of patients who initiated cART achieved viral suppression.²⁹ In a
30 public hospital in Buenos Aires, virologic suppression was obtained in 31% of the patients
31 linked to care, and 59% of those on cART.²⁷ As in our study, this last one evaluated their
32 cohort regard to proportions of individuals linked to care, and not about the total number of
33 diagnosed cases.

34 We are conscious about an important limitation regard to the number of PLHIV linked

1 to care enrolled in the present study. Patients may be not retained in care in our jurisdiction
2 because of migration or death. Failure to remove these patients would overestimate the
3 number in denominator and underestimate the proportions of patients retained in care and
4 with suppressed viral load.¹⁰ In our analyses, we removed PLHIV from the denominator after
5 two years without HIV-related laboratory tests, supposing that they had migrated or were
6 dead. However, it is possible that some patients who did not attend adequately for outpatient
7 care have also been excluded.

8 Routine patient-monitoring data had great utility in assessment of population health, so
9 the effectiveness of cART program must be continuously evaluated. Reported laboratory data
10 are useful for this goal, and they are easy to collect, reliable and scalable from a single clinic
11 to an entire population.³⁰ We recognize that the retrospective design of our analysis and the
12 absence of some data, such as adherence to therapy for the analyzed individuals, the
13 proportion of individuals diagnosed and undiagnosed at our region, the proportion of lost
14 during the follow-up period because of death or migration are some limitations of this study.
15 However, we are able to sort out a number of “real-life” features of the HIV epidemic in a
16 public health service with widespread access to cART.

17 Taken together, the results of the present study showed a high level of retention in care
18 and effective HIV suppression on cART. The results emphasize the steps for improvement of
19 the HIV-1 cascade of care in our population, including more attention to male, non-
20 Caucasian, younger, less educated and recently diagnosed adults. New approaches should be
21 implemented for these groups to ensure patient retention in the service and commitment to
22 treatment, and thus achieve the 90-90-90 goal proposed by UNAIDS.

23
24
25

1 **REFERENCES**

- 2
- 3 1. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery
- 4 S, Grund B, Sharma S, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic
- 5 HIV infection. *N Engl J Med.* 2015;373:795–807.
- 6 2. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA: *Understanding the HIV care*
- 7 *continuum.* 2017. Available at: [https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/factsheets/cdc-](https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/factsheets/cdc-hiv-care-continuum.pdf)
- 8 [hiv-care-continuum.pdf](https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/factsheets/cdc-hiv-care-continuum.pdf). Accessed August 17, 2017.
- 9 3. Horberg MA, Hurley LB, Klein DB, Towner WJ, Kadlecik P, Antoniskis D, et al. The
- 10 HIV care cascade measured over time and by age, sex, and race in a large national
- 11 integrated care system. *AIDS Patient Care STDS.* 2015;29:582–90.
- 12 4. MacCarthy S, Hoffmann M, Ferguson L, Nunn A, Irvin R, Bangsberg D, et al. The
- 13 HIV care cascade: models, measures and moving forward. *J Int AIDS Soc.*
- 14 2015;18:e19395.
- 15 5. Yehia BR, Stephens-Shields AJ, Fleishman JA, Berry SA, Agwu AL, Metlay JP, et al.
- 16 The HIV care continuum: changes over time in retention in care and viral suppression.
- 17 *PLoS One.* 2015;10:e0129376.
- 18 6. UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS: *An ambitious treatment*
- 19 *target to help end the AIDS epidemic.* 2014. Available at:
- 20 <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90> Accessed August 27,
- 21 2017.
- 22 7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de
- 23 Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/
- 24 Aids e das Hepatites Virais. *Manual Técnico de Elaboração da Cascata de Cuidado*
- 25 *Contínuo do HIV.* Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 48 p.
- 26 8. Costa NR. The Family Health Strategy: primary health care and the challenge of
- 27 Brazilian metropolises. *Cien Saude Colet.* 2016;21:1389–98.
- 28 9. Althoff KN, Buchacz K, Hall HI, Zhang J, Hanna DB, Rebeiro P, et al. US trends in
- 29 antiretroviral therapy use, HIV RNA plasma viral loads, and CD4 T-lymphocyte cell
- 30 counts among HIV-infected persons, 2000 to 2008. *Ann Intern Med.* 2012;157:325–
- 31 35.
- 32 10. Torian LV, Xia Q, Wiewel EW. Retention in care and viral suppression among
- 33 persons living with HIV/AIDS in New York City, 2006-2010. *Am J Public Health.*
- 34 2014;104:e24-9.

- 1 11. Krentz HB, MacDonald J, Gill MJ. High mortality among human immunodeficiency
2 virus (HIV)-infected individuals before accessing or linking to HIV care: a missing
3 outcome in the cascade of care? *Open Forum Infect Dis.* 2014;1:ofu011.
- 4 12. Centers for Disease Control and Prevention. Vital Signs: HIV prevention through care
5 and treatment - United States. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60:1618–23.
- 6 13. Medland NA, McMahon JH, Chow EPF, Elliott JH, Hoy JF, Fairley CK. The HIV
7 care cascade: a systematic review of data sources, methodology and comparability. *J*
8 *Int AIDS Soc.* 2015;18:e20634.
- 9 14. Diaz RS, Inocência LA, Sucupira MCA, Pereira AA, Hunter J, Ferreira JE, et al. The
10 virological and immunological characteristics of the HIV-1-infected population in
11 Brazil: from initial diagnosis to impact of antiretroviral use. *PLoS One.*
12 2015;10:e0139677.
- 13 15. Dehghani Firouzabadi A, McDonald TC, Samms TR, Sirous R, Johnson K. Disparities
14 in HIV clinical outcomes among a cohort of HIV-infected persons receiving care -
15 Mississippi. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14:e392.
- 16 16. Zanoni BC, Mayer KH. The adolescent and young adult HIV cascade of care in the
17 United States: exaggerated health disparities. *AIDS Patient Care STDS.* 2014;28:128–
18 35.
- 19 17. Silva DS, DeBoni RB, Lake JE, Cardoso SW, Ribeiro S, Moreira RI, et al. Retention
20 in early care at an HIV outpatient clinic in Rio de Janeiro, Brazil, 2000–2013. *AIDS*
21 *Behav.* 2016;20:1039–48.
- 22 18. Foresto JS, Melo ES, Costa CRB, Antonini M, Gir E, Reis RK. Adherence to
23 antiretroviral therapy by people living with HIV/AIDS in a municipality of São Paulo.
24 *Rev Gaucha Enferm.* 2017;38:e63158.
- 25 19. Rodrigues PHA. Political challenges facing the consolidation of the Sistema Único de
26 Saúde: a historical approach. *Hist Cienc Saude Manguinhos.* 2014;21:37-59.
- 27 20. Bradley H, Hall HI, Wolitski RJ, Van Handel MM, Stone AE, LaFlam M, et al. Vital
28 signs: HIV diagnosis, care, and treatment among persons living with HIV — United
29 States, 2011. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63:1113–7.
- 30 21. Brasil. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: *Boletim*
31 *Epidemiológico - Aids e DST - 2014-2015.* Available from: [http://www.aids.gov.br/pt-
32 br/centrais-de-
33 conteudos/biblioteca_busca?search_api_views_fulltext=boletim+epidemiologico&sear
34 ch_api_views_fulltext_1=All&=Buscar](http://www.aids.gov.br/pt-br/centrais-de-conteudos/biblioteca_busca?search_api_views_fulltext=boletim+epidemiologico&search_api_views_fulltext_1=All&=Buscar). Accessed March 5, 2017.

- 1 22. Grangeiro A, Escuder MML, Castilho EA. A epidemia de AIDS no Brasil e as
2 desigualdades regionais e de oferta de serviço. *Cad Saude Publica*. 2010;26:2355–67.
- 3 23. Grangeiro A, Escuder MML, Castilho EA. Magnitude and trend of the AIDS epidemic
4 in Brazilian cities, from 2002 to 2006. *Rev Saude Publica*. 2010;44:430–40.
- 5 24. Grangeiro A, Escuder MML, Menezes PR, Alencar R, Ayres de Castilho E. Late entry
6 into HIV care: estimated impact on AIDS mortality rates in Brazil, 2003 – 2006. *PLoS*
7 *One*. 2011;6:e14585.
- 8 25. World Health Organization. *Metrics for monitoring the cascade of HIV testing, care*
9 *and treatment services in Asia and the Pacific*. 2014. Available at:
10 http://www.searo.who.int/entity/hiv/hiv_metrics.pdf. Accessed September 14, 2017.
- 11 26. Perlman DC, Jordan AE, Nash D. Conceptualizing care continua: lessons from HIV,
12 hepatitis C virus, tuberculosis and implications for the development of improved care
13 and prevention continua. *Front Public Health*. 2017;4:e296.
- 14 27. Cesar C, Blugerman G, Valiente JA, Rebeiro P, Sued O, Fink V, et al. The HIV care
15 cascade in Buenos Aires, Argentina: results in a tertiary referral hospital. *Rev Panam*
16 *Salud Publica*. 2016;40:448–54.
- 17 28. Muth S, Len A, Evans JL, Phou M, Chhit S, Neak Y, et al. HIV treatment cascade
18 among female entertainment and sex workers in Cambodia: impact of amphetamine
19 use and an HIV prevention program. *Addict Sci Clin Pract*. 2017;12:e20.
- 20 29. Alvarez-Uria G, Pakam R, Midde M, Naik PK. Entry, retention, and virological
21 suppression in an HIV cohort study in India: description of the cascade of care and
22 implications for reducing HIV-related mortality in low- and middle-income countries.
23 *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2013;2013:e384805.
- 24 30. Morrow C, Munro A, Wilke M, Stark R, Wood R. Remote sensing of HIV care
25 programmes using centrally collected laboratory results: can we monitor ART
26 programme effectiveness? *S Afr Med J*. 2012;102:501–5.

27

28

29

1 5.2 ARTIGO 2

2

3 Original Article:

4 **Effectiveness of antiretroviral therapy of patients with HIV-1 infection according to the**
5 **municipality size: sociodemographic and laboratorial characteristics**

6

7 Running Title: Antiretroviral therapy and municipality size

8

9 Ingridt Hildegard VOGLER^{a,b}, Daniela Frizon ALFIERI^a, Heloisa Damazio Bruna

10 GIANJACOMO^b, Elaine Regina Delicato de ALMEIDA^c, Edna Maria Vissoci REICHE^{c,*}.

11

12 ^a Postgraduate Program in Health Sciences, State University of Londrina, Paraná, Brazil;

13 ^b Molecular Diagnosis Section, Clinical Analysis Laboratory, University Hospital, State
14 University of Londrina, Paraná, Brazil.

15 ^c Department of Pathology, Clinical Analysis and Toxicology, Health Sciences Center, State
16 University of Londrina, Paraná, Brazil.

17

18

19 *Corresponding author: Edna Maria Vissoci Reiche, Department of Pathology, Clinical
20 Analysis and Toxicology, Health Sciences Center, State University of Londrina, Av. Robert
21 Koch, 60, CEP 86.038-440, Londrina, Paraná, Brazil. Phone/FAX number: +55-43-3371-
22 2619. e-mail: reiche@sercomtel.com.br

23

24

1 **Effectiveness of antiretroviral therapy of patients with HIV-1 infection according to the**
2 **municipality size: sociodemographic and laboratorial characteristics**

3

4 Abstract

5 **Objective:** We aimed to evaluate the effectiveness of the combination antiretroviral therapy
6 (cART) in Southern Brazilian patients on treatment for HIV, according to the size of the
7 municipality of living and their sociodemographic and laboratorial characteristics.

8 **Design and methods:** The cross-sectional study enrolled 4,900 HIV-1-infected patients from
9 116 municipalities of Paraná State, in use of cART, and attended at Clinical Laboratory of the
10 University Hospital of Londrina, during the period of 2012-2015. Sociodemographic data, the
11 results of CD4⁺ T cell counts and HIV-RNA viral load were retrospectively obtained from the
12 Laboratory Tests Control System (SISCEL) of Brazilian Ministry of Health. For data analysis,
13 patients were divided in groups according to the size of the municipality of living and the
14 immunologic, virologic and complete responses to cART.

15 **Results:** The rates of immunologic, virologic and complete responses to cART were of
16 69.8%, 64.6% and 53.0%, respectively in patients living in small-sized municipalities, of
17 73.8%, 72.8% and 59.7%, respectively in individuals from medium-sized localities, and of
18 74.0%, 69.1% and 58.7%, respectively in patients living in large-sized municipalities. Male
19 and individuals with high educational level in use of cART for more than six years had a
20 greater chance to live in large-sized municipalities when compared to the small-sized ones.

21 **Conclusions:** Our data showed that small-sized cities have lower rates of immunologic,
22 virologic and complete responses to cART, when compared to large-sized ones. After
23 adjustment of the variables, these differences were no longer observed, evidencing that
24 Brazilian therapy guideline is effective independently of the complexity of outpatient
25 network.

26

27 **Keywords:** Antiretroviral Therapy, Highly Active; HIV; National Health Programs;
28 Treatment Outcome; Viral Load.

29

1 **Introduction**

2

3 There are 34 million people living with the human immunodeficiency virus type 1
4 (HIV-1) worldwide [1]. In Brazil, about 798,366 cases of HIV/AIDS were reported between
5 the years 1980 and 2015; of these, 159,898 cases occurred in the Southern Region, and 38,882
6 cases in the State of Paraná [2]. The pattern of distribution of cases of HIV-1 infection in
7 Brazil has similar characteristics to the global profile, such as feminization, heterosexual
8 contact, pauperization, older age and internalization [3]. The number of new infected
9 individuals is still high, despite numerous awareness campaigns about the infection that are
10 released constantly everywhere.

11 Since 1996, the free access to HIV-1 combination antiretroviral therapy (cART) by the
12 public Unified Health System (SUS) is compulsory in Brazil, with the supply of medication to
13 all HIV-1-infected people who have indication for treatment according to the current therapy
14 guidelines [4,5]. Robust evidences demonstrate the benefit of cART in people living with
15 HIV/AIDS, or with symptoms related to the immunodeficiency caused by HIV-1 infection, as
16 well as in asymptomatic individuals with CD4⁺ T cell count below 350 cells/uL, with
17 considerable reduction in mortality of these individuals [6-8]. Once therapy is started, the
18 challenge is to maintain an adequate therapeutic response. It is expected to occur suppression
19 of HIV-1 viral load (virologic response) associated with reconstitution of the immune system
20 (immunologic response); however in some cases there is a discrepancy between these two
21 types of response [9].

22 Factors associated with the quality of the health service are important to ensure access
23 to care and adherence to therapy [10,11]. Accessibility to medication in public network does
24 not guarantee, by itself, the success in antiretroviral therapy. About 89.4% of the Brazilian
25 municipalities have less than 50,000 inhabitants, and are not locally provided by secondary
26 (specialized outpatient) or tertiary (hospitals) healthcare provision. In this way, patients living
27 in small municipalities must look for specialized health services in the biggest cities of their
28 micro- and macro-regions. A health region is defined as an unbroken geographical space
29 constituted by groups of adjacent municipalities attended by primary healthcare, emergency,
30 psychosocial care, specialized outpatient care, inpatient care, and disease surveillance services
31 [12].

32 Data about progression of HIV/AIDS epidemic are constantly published, available at
33 the level of the federation Brazilian units, and they provide important tools for decisions and

1 programming of health activities [2]. However, specific local situations, especially about the
2 situation of HIV-1 epidemic in municipalities of different sizes are scarce. Therefore, the aim
3 of the present study was to describe the effectiveness of the response to cART in Southern
4 Brazilian patients on treatment for HIV-1, according to the size of the municipality of living
5 and their sociodemographic and laboratorial characteristics.

6 7 **Materials and methods**

8
9 An observational, retrospective cross-sectional study enrolled the outpatient HIV-1-
10 infected patients with medical request for CD4⁺ T cell count and HIV-1 viral load attended at
11 the Clinical Analysis Laboratory of the University Hospital of Londrina State University,
12 Paraná State, Southern Brazil, during 2012 to 2015. These patients received outpatient
13 medical care at seven health micro-regions of the North Macro-region and part of the East
14 Macro-region of Paraná State, which encompass a total population of 2,770,115 inhabitants
15 living in 116 different municipalities. A total of 108 (93.1%) municipalities were classified as
16 small-sized (<50,000 inhabitants), four (3.4%) as medium-sized (50,000 to 100,000
17 inhabitants) and other four (3.4%) as large-sized municipalities (>100,000 inhabitants).
18 Patients were stratified into these three groups based on the size of the municipality where
19 they lived [13].

20 Data were obtained by consulting the System of Control of Laboratory Tests
21 (SISCEL), an online application developed by the Brazilian Ministry of Health for
22 management of both CD4⁺ T cell count and HIV-1 viral load. The sample was obtained
23 consecutively, in convenience of time and location, and consisted of the sociodemographic
24 and laboratorial data of HIV-1-infected individuals that were at monitoring of their HIV-1
25 infection. Data from the patients were checked twice in the system, to ensure the reliability of
26 information, and all duplicate records were deleted. We excluded all HIV-1 patients that were
27 naïve of cART and those individuals who performed the HIV-1 viral load test for diagnostic
28 purposes and obtained an undetectable result. We included all individuals once introduced to
29 cART, and that performed CD4⁺ T cell count and/or HIV-1 viral load during the study period.
30 Laboratorial status was obtained for the last result available in the period.

31 CD4⁺ T cell counts were evaluated using flow cytometry (BD FACS Calibur™,
32 Becton, Dickinson and Company, Biociences BD, USA) and expressed as cells/μL. RNA
33 HIV-1 levels were quantified using branched-DNA (bDNA) with lower detection limit of 50
34 copies/mL (bDNA, Versant® HIV-1 RNA 3.0 Assay, Siemens Healthcare, USA), or

1 quantitative polymerase chain reaction (qPCR) with lower detection limit of 40 copies/mL
2 (Abbott Real Time HIV-1, Abbott Molecular Inc. USA), according to the available reagent
3 sets provided by the Brazilian Public Network, and both results expressed as copies/mL and
4 \log_{10} copies/mL. For purposes of this study, patients with $CD4^+$ T cell results >350 cells/ μ L,
5 and HIV-1 viral load <50 copies/mL ($<1.70 \log_{10}$ copies/mL) in the last laboratory evaluation,
6 were considered as immunologic and virologic responders to cART, respectively [14]. When
7 both immunologic and virologic responses were observed together, patient was considered as
8 a complete responder to cART.

9 The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and was
10 approved by the local Research Ethics Committee (CAAE 44127215.0.0000.5231). As
11 informed consent was not obtained, we consecutively identified by number the patient
12 records/data prior to analysis too guarantee the confidentiality.

13 *Statistical Analysis*

14 Data were analyzed using IBM SPSS program version 20 (Chicago, IL, USA). We
15 calculated the median and interquartile range (IQR) of 25% and 75% of each continuous
16 variable and comparison between groups was made using Kruskal-Wallis test.
17 Sociodemographic characteristics were categorized and described as absolute number (n) and
18 relative frequency (%), and were compared by Chi-square test (χ^2). Moreover, logistic
19 multinomial regression analysis was performed using variables with initial $p < 0.10$. Results
20 were considered significant when p value was less than 0.05 ($p < 0.05$).

21 **Results**

22
23 **Results**
24
25 During the period from 2012 to 2015, a total of 4,900 HIV-1-infected patients that
26 were on cART, performed $CD4^+$ T cell count and HIV-1 viral load at our laboratory.
27 Regarding to sociodemographic characteristics, most of the patients were male (56.8%),
28 Caucasian (73.9%), with educational level of up to seven years (55.3%), and attending for
29 laboratory tests every six months (80.2%). We registered 2,847 (58.1%) HIV-1 patients living
30 at large-sized cities, and the number living at small-sized and medium-sized cities was of
31 1,468 (30.0%) and 585 (11.9%) individuals, respectively (Table 1).

1 Table 1 Sociodemographic and laboratorial characteristics of Southern Brazilian
 2 patients on treatment for human immunodeficiency virus type 1, stratified according to the
 3 size of the cities of living, evaluated between 2012 and 2015.

| Variables | All patients n = 4,900 (%) | Size of the cities ¹ | | | p value* |
|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------|
| | | Small-sized n = 1,468 (%) | Medium-sized n = 585 (%) | Large-sized n = 2,847 (%) | |
| Sex | | | | | |
| Male | 2,784 (56.8) | 773 (52.7) ^a | 326 (55.7) ^{a,b} | 1,685 (59.2) ^b | <0.001* |
| Female | 2,116 (43.2) | 695 (47.3) ^a | 259 (44.3) ^{a,b} | 1,162 (40.8) ^b | |
| Age (years) | | | | | |
| 0 - 29 | 710 (14.5) | 214 (14.6) | 92 (15.7) | 404 (14.2) | 0.364 |
| 30 - 39 | 1,311 (26.8) | 401 (27.3) | 171 (29.2) | 739 (26.0) | |
| 40 - 49 | 1,434 (29.3) | 435 (29.6) | 151 (25.8) | 848 (29.8) | |
| 50 - 90 | 1,445 (29.5) | 418 (28.5) | 171 (29.2) | 856 (30.1) | |
| Median | 42.3 | 41.7 | 41.1 | 42.8 | |
| (IQR) ² | (34.1-51.2) | (34.0-50.8) | (33.5-51.6) | (34.5-51.2) | |
| Ethnicity | | | | | |
| Caucasian | 3,621 (73.9) | 1,056 (71.9) | 428 (73.2) | 2,137 (75.1) | 0.078 |
| Non-Caucasian | 1,279 (26.1) | 412 (28.1) | 157 (26.8) | 710 (24.9) | |
| Educational level (years) | | | | | |
| 0 to 7 | 2,588 (55.3) | 872 (63.6) ^a | 349 (61.7) ^a | 1,367 (49.8) ^b | <0.001* |
| 8 or more | 2,094 (44.7) | 498 (36.4) ^a | 217 (38.3) ^a | 1,379 (50.2) ^b | |
| Time of diagnosis (years) | | | | | |
| 0 to 5 | 2,063 (42.1) | 666 (45.4) ^a | 256 (43.8) ^{a,b} | 1,141 (40.1) ^b | 0.003* |
| 6 or more | 2,837 (57.9) | 802 (54.6) ^a | 329 (56.2) ^{a,b} | 1,706 (59.9) ^b | |
| Median | 6.8 | 6.3 | 6.4 | 7.3 | |
| (IQR) ² | (2.9-11.8) | (2.7-10.4) | (2.7-10.8) | (3.2-12.5) | |
| Time on cART ³ (years) | | | | | |
| 0 to 4 | 2,368 (48.3) | 786 (53.5) ^a | 309 (52.8) ^a | 1,273 (44.7) ^b | <0.001* |
| 5 or more | 2,532 (51.7) | 682 (46.5) ^a | 276 (47.2) ^a | 1,574 (55.3) ^b | |
| Median | 4.7 | 4.0 | 4.0 | 5.3 | |
| (IQR) ² | (1.8-9.8) | (1.7-8.3) | (1.6-9.0) | (1.8-10.8) | |

| Variables | All patients n = 4,900 (%) | Size of the cities ¹ | | | p value* |
|--|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------|
| | | Small-sized n = 1,468 (%) | Medium-sized n = 585 (%) | Large-sized n = 2,847 (%) | |
| Frequency of laboratory tests | | | | | |
| Semester | 3,930 (80.2) | 1,233 (84.0) ^a | 479 (81.9) ^{a,b} | 2,218 (77.9) ^b | <0.001* |
| Annual | 970 (19.8) | 235 (16.0) ^a | 106 (18.1) ^{a,b} | 629 (22.1) ^b | |
| Median | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | |
| (IQR) ² | (5.0-8.0) | (5.0-8.0) | (5.0-8.0) | (5.0-8.0) | |
| Last CD4 ⁺ T cell (cells/ μ L) | | | | | |
| ≤ 350 | 1,321 (27.3) | 439 (30.2) ^a | 151 (26.2) ^{a,b} | 731 (26.0) ^b | 0.012* |
| >350 | 3,524 (72.7) | 1,016 (69.8) ^a | 426 (73.8) ^{a,b} | 2,082 (74.0) ^b | |
| Median | 542 | 518 | 552 | 550 | |
| (IQR) ² | (330-773) | (309-747) | (344-781) | (341-783) | |
| Last HIV-1 viral load (log ₁₀ copies/mL) ⁴ | | | | | |
| Not detected | 3,341 (68.2) | 949 (64.6) ^a | 426 (72.8) ^b | 1,966 (69.1) ^b | <0.001* |
| Detected | 1,559 (31.8) | 519 (35.4) ^a | 159 (27.2) ^b | 881 (30.9) ^b | |
| Median | <1.70 | <1.70 | <1.70 | <1.70 | |
| (IQR) ² | (<1.70-2.29) | (<1.70-2.74) | (<1.70-1.82) | (<1.70-2.18) | |
| Complete response ⁵ to cART ³ | | | | | |
| Yes | 2,797 (57.1) | 778 (53.0) ^a | 349 (59.7) ^b | 1,670 (58.7) ^b | 0.001* |
| No | 2,103 (42.9) | 690 (47.0) ^a | 236 (40.3) ^b | 1,177 (41.3) ^b | |

1 ¹ Cities size: small-sized (<50,000 inhabitants); medium-sized (50-100,000 inhabitants);
2 large-sized (>100,000 inhabitants).

3 ² Values are expressed as median and interquartile range (IQR) 25%-75%.

4 ³ cART: combination antiretroviral therapy.

5 ⁴ HIV-1 viral load: expressed as log₁₀ copies/mL, with lower limit of detection of 1.70 log₁₀ copies/mL.

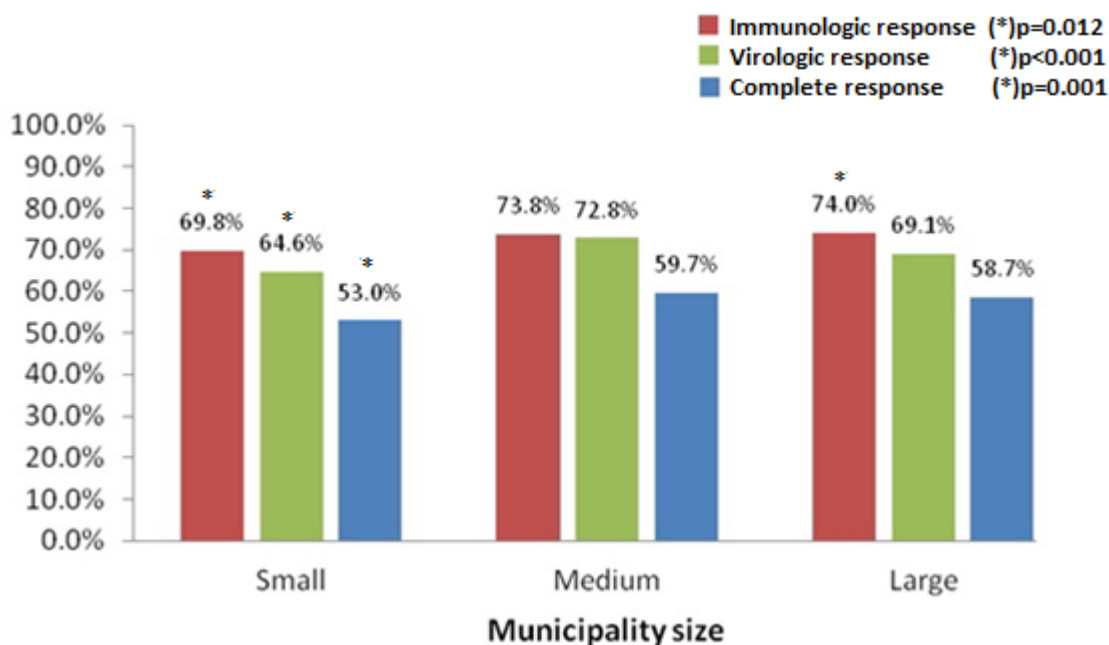
6 ⁵ Complete response: CD4 >350 cells/uL and undetectable viral load.

7 * χ^2 performed with Bonferroni correction: values in the same row and subtable are
8 significantly different at p<0.05.

9
10
11
12

1 The median age of the patients was 42.3 years (IQR 34.1-51.2) and was similar in all
 2 groups ($p>0.05$). The time since diagnosis was greater in the group living in large-sized cities
 3 (7.3 years; IQR 3.2-12.5) when compared to small-sized (6.3 years; IQR 2.7-10.4) and to
 4 medium-sized cities (6.4 years; IQR 2.7-10.8). The time on cART was also greater in the
 5 group living in large-sized cities (5.3 years; IQR 1.8-10.8) when compared to the groups of
 6 small-sized (4.0 years; IQR 1.7-8.3) and medium-sized cities (4.0 years; IQR 1.6-9.0). In
 7 small-sized cities, the last CD4⁺ T cell count showed lower results when compared to the
 8 large and medium groups (518 cells/uL vs. 552 and 550 cells/uL, respectively). Viral load
 9 suppression occurred less frequently in the group living in small-sized cities when compared
 10 to large and medium groups (64.6% vs. 69.1% and 72.8%, respectively). The general rates of
 11 immunologic, virologic and complete responses to cART were of 72.7%, 68.2% and 57.1%,
 12 respectively (Table 1), and were smaller in the group of patients living in small-sized cities
 13 than other groups (Figure 1).

14
 15



16
 17

18 **Figure 1: Distribution of immunologic, virologic and complete responses to combined**
 19 **antiretroviral therapy, according to the size of the city of living**

20 Immunologic response: CD4 >350 cells/uL;

21 Virologic response: viral load <1,7 log₁₀ copies/mL;

22 Complete response: immunologic and virologic responses together.

23 City size: small-sized - less than 50,000 inhabitants; medium-sized - 50,000 to 100,000
 24 inhabitants; large-sized - more than 100,000 inhabitants.

25

1 We conducted a multinomial logistic regression analysis using large-sized cities as the
2 reference group. Individuals living in medium-sized cities were more likely to have low
3 education level (OR 1.68; CI 95% 1.38-2.04; $p<0.001$) and less likely to be on cART for 5
4 years or more (OR 0.59; CI 95% 0.44-0.78; $p<0.001$). By the other side, the small-sized group
5 was more likely to be of female (OR 1.26; CI 95% 1.10-1.44; $p=0.001$), low educated patients
6 (OR 1.78; CI 95% 1.55-2.05; $p<0.001$), diagnosed for 6 years or more (OR 1.27; CI 95%
7 1.03-1.57; $p=0.025$) and less likely to be on cART use for 5 years or more (OR 0.58; CI 95%
8 0.48-0.72; $p<0.001$) and to perform exams annually (OR 0.65; CI 95% 0.54-0.78; $p<0.001$).
9 After this adjustment of variables, we found that $CD4^+$ T cell count >350 cells/ μ L, suppressed
10 viral load and complete response to cART were not significantly different between the groups
11 (Table 2).

12

13

1 Table 2 Multinomial logistic regression analysis contrasting groups of Southern
 2 Brazilian patients on use of combination antiretroviral therapy (cART) and living in cities of
 3 different sizes, during 2012 to 2015

| | Large-sized city | Medium-sized city | | Small-sized city | |
|------------------------------|------------------|-------------------|----------------|------------------|----------------|
| | (Reference) | OR (CI 95%) | <i>p</i> value | OR (CI 95%) | <i>p</i> value |
| Sex | | | | | |
| | Male | 1.00 | | 1.00 | |
| | Female | 1.12 (0.92-1.35) | 0.253 | 1.26 (1.10-1.44) | 0.001 |
| Ethnicity | | | | | |
| | Caucasian | 1.00 | | 1.00 | |
| | Non-Caucasian | 1.05 (0.85-1.29) | 0.645 | 1.08 (0.93-1.26) | 0.302 |
| Educational level (years) | | | | | |
| | 0 to 7 | 1.68 (1.38-2.04) | <0.001 | 1.78 (1.55-2.05) | <0.001 |
| | 8 or more | 1.00 | | 1.00 | |
| Time of diagnosis (years) | | | | | |
| | 0 to 5 | 1.00 | | 1.00 | |
| | 6 or more | 1.22 (0.91-1.62) | 0.183 | 1.27 (1.03-1.57) | 0.025 |
| Time on cART (years) | | | | | |
| | 0 to 4 | 1.00 | | 1.00 | |
| | 5 or more | 0.59 (0.44-0.78) | <0.001 | 0.58 (0.48-0.72) | <0.001 |
| Frequency of tests | | | | | |
| | Semester | 1.00 | | 1.00 | |
| | Annual | 0.85 (0.66-1.09) | 0.208 | 0.65 (0.54-0.78) | <0.001 |
| Last CD4 ⁺ T cell | | | | | |
| | ≤350 cells/μL | 1.05 (0.74-1.50) | 0.773 | 1.12 (0.88-1.41) | 0.355 |
| | >350 cells/μL | 1.00 | | 1.00 | |
| Last HIV viral load | | | | | |
| | Not detected | 1.00 | | 1.00 | |
| | Detected | 0.71 (0.49-1.02) | 0.061 | 1.04 (0.80-1.35) | 0.777 |
| Complete response to cART | | | | | |
| | Yes | 1.00 | | 1.00 | |
| | No | 1.13 (0.72-1.80) | 0.580 | 1.09 (0.79-1.51) | 0.585 |

4 OR: odds ratio; CI: confidence interval.

5 CD4⁺ T cell count: expressed as cells/μL.

6 HIV-1 viral load: expressed as log₁₀ copies/mL, with lower limit of detection of 1.70 log₁₀
 7 copies/mL.

8 Complete response: CD4 >350 cells/uL and undetectable viral load.

9 cART: combination antiretroviral therapy.

1 Discussion

2

3 In this study, we have evaluated the association between the response to cART and the
4 size of the cities where the individuals on treatment for HIV infection lived. The dependent
5 outcome variable was the size of the municipality (small, medium and large ones) and the
6 explanatory variables included the laboratory biomarkers of response to cART (CD4⁺ T cell
7 count and HIV-1 viral load) as well as sociodemographic characteristics of these individuals.
8 Firstly, we hypothesized that local disparities of the public health system structure would be
9 associated with different pattern of responses to cART. Once small-sized municipalities lack
10 of complex health services and must send their patients to biggest cities to take care for them,
11 we supposed that could have some impairment in HIV-1-patients treatment, evidenced by
12 worse laboratory biomarkers for cART monitoring. However, after adjusting for the
13 multinomial logistic regression analysis, we could observe no significant differences in
14 immunologic, virologic and complete responses to cART when comparing medium-sized or
15 small-sized municipalities with the large-sized ones. These results demonstrate that Brazilian
16 therapy guideline is effective independently of the complexity of outpatient network.

17 A study carried out in a South African population suggests that the type of healthcare
18 access in which the patient has been treated with cART can have an impact on treatment
19 outcomes. Patients attended at private clinic had better immunologic and virologic outcomes
20 at 12-month cART follow-up. Those patients were less likely to have a detectable viral load
21 by 12-month post-cART initiation, but they were at an increased risk of loss to follow-up
22 when compared to public clinic patients. These authors concluded that private patients may
23 have had access to tertiary level care and alternative drug combinations that may result in
24 greater tolerability, fewer side effects, better adherence, and a commitment to cART when
25 compared with public patients [10]. Other study also observed significant association between
26 poor control of viral load and the city where the patient was being treated, and the authors
27 suggest that differences in the health services were the probable cause [15,16]. Although the
28 SISCEL system, that was a source of data of the present study, is limited to the network of
29 Brazilian public laboratories, it is believed to cover most HIV-1-infected patients, since only
30 24% of the population is estimated to have a private health plan, and several health plans do
31 not cover laboratory tests for CD4⁺ T cell count and/or HIV-1 viral load [17].

32 In the present study, the rates of 72.7%, 68.2% and 57.1% of patients in immunologic,
33 virologic and complete responses to cART, respectively, were higher than those observed at a
34 national project including 68 hospitals across France that obtained rates of 66.5%, 64.8% and

1 47.5% for immunologic, virologic and complete responses to cART, respectively [18]. In our
2 large-sized municipalities, we observed rates of 74.0%, 69.1% and 58.7% of immunologic,
3 virologic and complete responses to cART, respectively, and they represent better results than
4 those reported in a study conducted in Rio de Janeiro city, Brazil, a large-sized municipality,
5 where 66.8%, 68.7% and 53.5% of individuals were in immunologic, virologic or complete
6 responses to cART, respectively [19].

7 According to different reports worldwide, the number of controlled patients receiving
8 cART varies from 25.0%-84.0% [15]. In Brazilian patients analyzed from 2001 to 2011, the
9 general percentage of treated patients with undetectable viral load increased linearly from
10 46.5% (2001) to 77.1% (2011), but was lower among women than men, younger ages than
11 older, and in low developed regions than in high developed regions [20]. The level of social
12 and economic development of each Brazilian region may be an important issue to explain
13 differences between geographic regions, just as we could see about the size of the
14 municipalities. Indirect costs associated with transportation and absenteeism at work/school
15 difficult access to retention in care and continued treatment, and these are well-known
16 predictors of poor health outcomes across stages of care [11]. Patients who had to travel more
17 than two hours to the clinic have 2.4 fold greater risk of presenting an immunologic
18 discordant treatment response [21]. Even in settings where cART is free, indirect costs must
19 be addressed to increase care continuity. Free transportation sponsored by our local
20 governments can justify the better results in adherence.

21 Using multinomial logistic regression analysis, we verified that female and less-
22 educated individuals from our cohort had a higher chance to live in small-sized municipalities
23 when compared to the large-sized ones. We cannot infer if this fact represents a higher
24 frequency of HIV transmission or a better access to diagnosis in this population compared to
25 other city sizes. According to previous studies [22-24], women may be less likely to receive
26 cART than men, and barriers to accessing care that disproportionately affect women include
27 transportation, lack of gender autonomy, health-care systems, stigma, economic constraints,
28 lack of knowledge, and gender roles. A temporal study (1986-1996) of reported AIDS cases
29 in Brazil showed that the HIV-1 infection began in the social strata of high educational levels
30 and presented progressive tendency to spread to the social strata of low educational levels,
31 especially among women [23].

32 We observed that our patients living in large-sized municipalities underwent
33 laboratory monitoring less frequently than people living in small-sized ones. A large
34 observational cohort study supported the current United States recommendations for biannual

1 viral load monitoring among clinically stable and virologically suppressed HIV-infected
2 patients. The authors did not detect significant difference in frequency of virologic failure
3 among patients undergoing frequent (21.0%) *versus* less frequent viral load testing (19.6%),
4 even after multivariable adjustment [24]. Although the Brazilian guideline in use at the time
5 of the study recommended CD4⁺ T cell count and HIV-1 viral load monitoring every six
6 months, we observed that clinicians in large-sized cities were extending this period for virally
7 suppressed stable patients, possibly due to high demand in health services.

8 Moreover, the results obtained in the present underscore that the provision of universal
9 access to cART in Brazil, a middle-income developing country, leads to levels of response to
10 therapy that were comparable with what has been reported in high-income countries [19].

11 We recognize some limitation of the present study, such as the retrospective design, as
12 well as the absence of data regarding antiretroviral regimen, therapy discontinuation or
13 changes, genetic diversity of HIV-1 subtypes, presence of comorbidities and opportunistic
14 infections, and the adherence to treatment for the enrolled individuals. However, a recent
15 study among HIV-1 infected Australian adults found that several factors were independently
16 associated with suboptimal cART adherence, including socioeconomic, cultural, social,
17 relationship, and patient engagement factors, but not clinical or cART regimen-related factors
18 [25]. On the other hand, a strength of the present study is that the results were obtained in
19 routine clinical practice of a health system with widespread access to cART and may be
20 considered representative of the Brazilian population.

21 22 **Conclusions**

23 Our data showed that the effectiveness of the response to cART in people in treatment
24 for HIV-1 infection did not differ according to the size of their municipalities, showing that
25 Brazilian therapy guideline is effective independently of the complexity of outpatient
26 network. However, demographic differences were observed in small-sized cities, such as
27 higher rates of female and individuals with low educational levels, underscoring the increased
28 vulnerability of this profile of individuals to HIV-1 infection that deserves more attention
29 from the local health programs.

30

1 **Acknowledgements**

2 The authors acknowledge Prof. Dr. Mariana Ragassi Urbano for statistical assistance.

3

4 **Authorship**

5 IHV participated in the study design, laboratory tests, data analysis, data interpretation,
6 drafting of the article and approval of the final version of the manuscript. DFA participated in
7 the data analysis and approval of the final version of the manuscript. HDBG participated in
8 the laboratory tests and approval of the final version of the manuscript. ERDA participated
9 with the critical review and approval of the final version of the manuscript. EMVR
10 contributed to the study design, interpretation of data, drafting of the article, as well as
11 approval of the final revision of the manuscript. All authors assume responsibility for all
12 aspects of the work.

13

14 **Funding**

15 The study did not receive any financial support from funding agencies.

16

17 **Compliance with Ethical Standards**

18 The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was
19 approved by the Research Ethics Committee of the Londrina State University (CAAE
20 44127215.0.0000.5231). For this type of study formal consent is not required.

21

22 **Conflict of Interest**

23 The authors declare that they have no conflict of interest.

24

1 References

- 2
3 1. UNAIDS - Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Global Report: UNAIDS
4 report on the global AIDS epidemic 2012 [Internet]. 2012 [cited 2013 May 22]. p. 106.
5 Available from:
6 [http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20121120_UNAIDS_Global_Re](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_with_annexes_en_1.pdf)
7 [port_2012_with_annexes_en_1.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_with_annexes_en_1.pdf)
- 8 2. Brasil. Boletim Epidemiológico - Aids e DST - 2014-2015 [Internet]. Ministério da
9 Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites
10 Virais. Brasília; 2015 [cited 2017 Mar 5]. p. 100. Available from:
11 [http://www.aids.gov.br/pt-br/centrais-de-](http://www.aids.gov.br/pt-br/centrais-de-conteudos/biblioteca_busca?search_api_views_fulltext=boletim+epidemiologico&search_api_views_fulltext_1=All&=Buscar)
12 [conteudos/biblioteca_busca?search_api_views_fulltext=boletim+epidemiologico&sear](http://www.aids.gov.br/pt-br/centrais-de-conteudos/biblioteca_busca?search_api_views_fulltext=boletim+epidemiologico&search_api_views_fulltext_1=All&=Buscar)
13 [ch_api_views_fulltext_1=All&=Buscar](http://www.aids.gov.br/pt-br/centrais-de-conteudos/biblioteca_busca?search_api_views_fulltext=boletim+epidemiologico&search_api_views_fulltext_1=All&=Buscar)
- 14 3. Silva RAR, Duarte FHS, Nelson ARC, Holanda RR. AIDS epidemic in Brazil:
15 analysis of current profile. Rev enferm UFPE line. 2013;7(10):321–7.
- 16 4. Galvão J. Brazilian policy for the distribution and production of antiretroviral drugs: a
17 privilege or a right? Cad Saude Publica. 2002;18(1):213–9.
- 18 5. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral
19 agents in HIV-1-infected adults and adolescents [Internet]. 2014 [cited 2014 Oct 1]. p.
20 284. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
- 21 6. Young JA, Psychogiou M, Meyer L, et al. CD4 cell count and the risk of AIDS or
22 death in HIV-infected adults on combination antiretroviral therapy with a suppressed
23 viral load: a longitudinal cohort study from COHERE. Plos Med. 2012;9(3):e1001194.
- 24 7. Lodi S, Phillips A, Fidler S, et al. Role of HIV infection duration and CD4 cell level at
25 initiation of combination anti-retroviral therapy on risk of failure. PLoS One.
26 2013;8(9):e75608.
- 27 8. He L, Pan X, Dou Z, et al. The factors related to CD4+ T-cell recovery and viral
28 suppression in patients who have low CD4+ T cell counts at the initiation of HAART:
29 A retrospective study of the national HIV treatment sub-database of Zhejiang
30 Province, China, 2014. PLoS One. 2016;11(2):e0148915.
- 31 9. Casotti JAS, Passos LN, Oliveira FJP, Cerutti-Jr C. Prevalence of discordant
32 immunologic and virologic responses in patients with AIDS under antiretroviral
33 therapy in a specialized care center in Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo.
34 2011;53(6):301–7.

- 1 10. Moyo F, Chasela C, Brennan AT, et al. Treatment outcomes of HIV-positive patients
2 on first-line antiretroviral therapy in private versus public HIV clinics in
3 Johannesburg, South Africa. *Clin Epidemiol.* 2016;8:37–47.
- 4 11. Hoffmann M, Maccarthy S, Batson A, et al. Barriers along the care cascade of HIV-
5 infected men in a large urban center of Brazil. *AIDS Care.* 2016;28(1):57–62.
- 6 12. Rodrigues PHA. Political challenges facing the consolidation of the Sistema Único de
7 Saúde: a historical approach. *Hist Cienc Saude Manguinhos.* 2014;21(1):37-59.
- 8 13. Costa NR. The Family Health Strategy: primary health care and the challenge of
9 Brazilian metropolises. *Cien Saude Colet.* 2016;21(5):1389–98.
- 10 14. Falster K, Petoumenos K, Chuah J, et al. Poor baseline immune function predicts an
11 incomplete immune response to combination antiretroviral treatment despite sustained
12 viral suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50(3):307–13.
- 13 15. Machado-Alba JE, Vidal X. Effectiveness of antiretroviral treatment in Colombia. *Rev*
14 *Panam Salud Publica.* 2012;32(5):360–7.
- 15 16. Machado-Alba JE, González-Santos DM, Vidal-Guitart X. Effectiveness of
16 antiretroviral treatment in patients from Pereira and Manizales. *Rev Salud Publica.*
17 2011;13(3):492–503.
- 18 17. Viavaca F, Souza-Jr PRB, Szwarcwald CL. Coverage of the Brazilian population 18
19 years and older by private health plans: an analysis of data from the World Health
20 Survey. *Cad Saude Publica.* 2005;21(Suppl 1):119-28.
- 21 18. Grabar S, Le Moing V, Goujard C, et al. Clinical outcome of patients with HIV-1
22 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of Highly
23 Active Antiretroviral Therapy. *Ann Intern Med.* 2000;133(6):401–10.
- 24 19. Hofer CB, Schechter M, Harrison LH. Effectiveness of antiretroviral therapy among
25 patients who attend public HIV clinics in Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune*
26 *Defic Syndr.* 2004;36(4):967–71.
- 27 20. Diaz RS, Inocêncio LA, Sucupira MCA, et al. The virological and immunological
28 characteristics of the HIV-1-infected population in Brazil: from initial diagnosis to
29 impact of antiretroviral use. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139677.
- 30 21. Kayigamba FR, Franke MF, Bakker MI, et al. Discordant treatment responses to
31 combination antiretroviral therapy in Rwanda: a prospective cohort study. *PLoS One.*
32 2016;11(7):e0159446.
- 33 22. Johnson M, Samarina A, Xi H, et al. Barriers to access to care reported by women
34 living with HIV across 27 countries. *AIDS Care.* 2015;27(10):1220–30.

- 1 23. Fonseca MG, Bastos FI, Derrico M, Andrade CT, Travassos C, Szwarcwald CL. AIDS
2 and level of education in Brazil: temporal evolution from 1986 to 1996. *Cad Saude*
3 *Publica*. 2000;16(supl 1):77–87.
- 4 24. Young B, Hart RLD, Buchacz K, Scott M, Palella F, Brooks JT. HIV viral load
5 monitoring frequency and risk of treatment failure among immunologically stable
6 HIV-infected patients prescribed combination antiretroviral therapy. *J Int Assoc*
7 *Provid AIDS Care*. 2015;14(6):536–43.
- 8 25. Siefried KJ, Mao L, Kerr S, et al. Socioeconomic factors explain suboptimal
9 adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected Australian adults with viral
10 suppression. *PLoS One*. 2017;12(4):e0174613.
11

1 5.3 ARTIGO 3

2

3 **Safety of monitoring the antiretroviral therapy response in HIV-1 infection using CD4⁺**

4 **T cell count at long-term intervals**

5

6 **Segurança do monitoramento da resposta da terapia antirretroviral na infecção por**
7 **HIV-1 usando a contagem de células T CD4⁺ em intervalos de longo prazo**

8

9 **Seguridad de la monitorización de la respuesta de la terapia antirretroviral en la**
10 **infección por VIH-1 utilizando el recuento de células T CD4⁺ a intervalos de largo plazo**

11

12 Running Title: Antiretroviral therapy and CD4⁺ T cell

13

14

15 Ingridt Hildegard Vogler ^{1,2}, Daniela Frizon Alfieri ¹, Heloisa Damazio Bruna Gianjacomio ²,
16 Elaine Regina Delicato de Almeida ^{2,3}, Edna Maria Vissoci Reiche ^{2,3}

17

18

19 ¹ Postgraduate Program in Health Sciences, State University of Londrina, Paraná, Brazil;

20 ² Molecular Diagnosis Section, Clinical Analysis Laboratory, University Hospital, State
21 University of Londrina, Paraná, Brazil.

22 ³ Department of Pathology, Clinical Analysis and Toxicology, Health Sciences Center, State
23 University of Londrina, Paraná, Brazil.

24

25

26 Correspondence: Edna Maria Vissoci Reiche, Department of Pathology, Clinical Analysis and
27 Toxicology, Health Sciences Center, State University of Londrina, Av. Robert Koch, 60, CEP
28 86.038-440, Londrina, Paraná, Brazil. Phone/FAX number: +55-43-3371-2619. e-mail:

29 reiche@sercomtel.com.br

30

31

32

33

34 **Acknowledgements**

1 The authors acknowledge Prof. Dr. Mariana Ragassi Urbano for statistical assistance. The
2 study did not count on financial support from funding agencies. The authors declare no
3 conflicts of interest.

4

5 **Compliance with Ethical Standards**

6 The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by
7 the Research Ethics Committee of the Londrina State University (CAAE
8 44127215.0.0000.5231). For this type of study formal consent is not required.

9

10 **Funding**

11 The study did not receive any financial support.

12

13

14 **Author's contribution**

15 IHV and EMVR made substantial contributions to the conception and design, acquisition of
16 data, analysis and interpretation of data; drafting the article or revising it critically for
17 important intellectual content; and final approval of the version to be published. DFA
18 participated in the acquisition of data, analysis and interpretation of data, and final approval of
19 the version to be published. HDBG participated in the laboratory tests and approval of the
20 final version of the manuscript. ERDA participated with the critical review and approval of
21 the final version of the manuscript. All authors assume responsibility for all aspects of the
22 work.

23

24 **Conflict of Interest**

25 The authors declare that they have no conflict of interest.

26

27

28

29

30

31

1 **Safety of monitoring the antiretroviral therapy response in HIV-1 infection using CD4+**
2 **T cell count at long-term intervals**

3

4 **Abstract**

5 The Brazilian guideline published in 2015 recommended the reduction of routine CD4⁺ T cell
6 counts for the monitoring of patients with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) on
7 combination antiretroviral therapy (cART). The aim of this study was to evaluate the safety of
8 monitoring the response to cART in HIV-1 infection using routine viral load at shorter
9 intervals and CD4⁺ T cell count at longer intervals. CD4⁺ T cell counts and HIV-1 viral load
10 were evaluated in 1,906 HIV-1-infected patients on cART during a three-year follow-up.
11 Patients were stratified as sustained, non-sustained and non-responders. The proportion of
12 patients who showed a CD4⁺ T cells >350 cells/ μ L at study entry among those with sustained,
13 non-sustained and non-responders to cART and who remained with values above this
14 threshold during follow-up was 94.1%, 81.8% and 71.9%, respectively. HIV-1-infected
15 patients who are sustained virologic responders and have initial CD4⁺ T cell counts >350
16 cells/ μ L showed a greater chance of maintaining the counts of these cells above this threshold
17 during follow-up than those presenting CD4⁺ T cells \leq 350 cells/ μ L [odds ratio: 39.9 (95%
18 confidence interval: 26.5-60.2), $p < 0.001$]. This result underscores that the evaluation of CD4⁺
19 T cell counts in longer intervals does not impair the safety of monitoring cART response
20 when routine viral load assessment is performed in HIV-1-infected patients with sustained
21 virologic response.

22

23 **Keywords:** CD4-Positive T lymphocytes; HIV-1; Antiretroviral Therapy, Highly Active;
24 Viral Load; Sustained Virologic Response.

25

26

27

28

29

30

31

32

33

1 **Segurança do monitoramento da resposta da terapia antirretroviral na infecção por**
2 **HIV-1 usando a contagem de células T CD4⁺ em intervalos de longo prazo**

3
4 **Resumo**

5 O protocolo brasileiro publicado em 2015 recomendou a redução da realização de rotina da
6 contagem de células T CD4⁺ para o monitoramento dos pacientes com a infecção pelo vírus
7 da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) em uso da terapia antirretroviral combinada
8 (cART). O objetivo deste estudo foi avaliar a segurança do monitoramento da resposta à
9 cART na infecção pelo HIV-1 com a realização da carga viral em intervalos mais curtos e a
10 contagem de células T CD4⁺ em intervalos mais longos. A contagem de células T CD4⁺ e a
11 carga viral do HIV-1 foram avaliados em 1.906 pacientes em uso de cART durante um
12 seguimento de três anos. Os pacientes foram estratificados como resposta virológica
13 sustentada, não sustentada e não resposta virológica. A proporção de pacientes que
14 apresentaram contagem de T CD4⁺ >350 células/μL na entrada do estudo entre os pacientes
15 com resposta sustentada, não sustentada e não resposta à cART e que permaneceram com
16 valores acima deste limite durante o seguimento foi de 94,1%, 81,8% e 71,9%,
17 respectivamente. Os pacientes infectados pelo HIV-1 que apresentaram resposta virológica
18 sustentada e com contagem inicial de T CD4⁺ >350 células/μL mostraram maior chance de
19 manterem a contagem destas células acima deste limite durante o seguimento do que os
20 pacientes que apresentaram T CD4⁺ ≤350 células/μL [*odds ratio*: 39,9 (intervalo de confiança
21 de 95%: 26,5-60,2), p<0,001]. Este resultado confirma que a realização da contagem de
22 células T CD4⁺ em intervalos mais longos não compromete a segurança do monitoramento da
23 resposta à cART quando se realiza avaliação da carga viral como rotina nos pacientes com
24 resposta virológica sustentada.

25
26 **Palavras-chaves:** Linfócitos T CD4-Positivos; HIV-1; Terapia Antirretroviral de Alta
27 Atividade; Carga viral; Resposta Viral Sustentada.

28
29
30
31
32
33

1 **Seguridad de la monitorización de la respuesta de la terapia antirretroviral en la**
2 **infección por VIH-1 utilizando el recuento de células T CD4⁺ a intervalos de largo plazo**

3

4 **Resumen**

5 El protocolo brasileño publicado en 2015 recomendó la reducción de la realización de rutina
6 del recuento de células T CD4⁺ para el monitoreo de los pacientes con la infección por el
7 virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en uso de la terapia antirretroviral
8 combinada (cART). El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad del monitoreo de la
9 respuesta a la cART en la infección por el VIH-1 con la realización de la carga viral a
10 intervalos más cortos y el recuento de células T CD4⁺ a intervalos más largos. El conteo de
11 células T CD4⁺ y la carga viral del VIH-1 fueron evaluados en 1.906 pacientes en uso de
12 cART durante un seguimiento de tres años. Los pacientes fueron estratificados como
13 respuesta virológica sostenida, no sostenida y no respuesta virológica. La proporción de
14 pacientes que presentaron recuento de T CD4⁺ >350 células/ μ L en la entrada del estudio entre
15 los pacientes con respuesta sostenida, no sostenida y no respuesta a la cART y que
16 permanecieron con valores por encima de este límite durante el seguimiento fue de 94,1%,
17 81,8% y 71,9%, respectivamente. Los pacientes infectados por el VIH-1 que presentaron
18 respuesta virológica sostenida y con recuento inicial de T CD4⁺ >350 células/ μ L mostraron
19 mayor probabilidad de mantener el recuento de estas células por encima de este límite durante
20 el seguimiento que los pacientes que presentaron T CD4⁺ >350 células/ μ L [odds ratio: 39,9
21 (intervalo de confianza del 95%: 26,5-60,2), p <0,001]. Este resultado confirma que la
22 realización del recuento de células T CD4⁺ en intervalos más largos no compromete la
23 seguridad del monitoreo de la respuesta a la cART cuando se realiza evaluación de la carga
24 viral como rutina en los pacientes con respuesta virológica sostenida.

25

26 **Palabras clave:** Linfocitos T CD4-Positivos; VIH-1; Terapia Antirretroviral Altamente
27 Activa; Carga Viral; Respuesta Viroológica Sostenida.

1 1 INTRODUCTION

2

3 Laboratory monitoring of patients with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)
4 infection includes CD4⁺ T lymphocyte counts and HIV-1 viral load (VL) quantification. CD4⁺
5 T cell is a laboratory biomarker to assess the degree of impairment of the immune system and
6 has been used in stratifying individuals who are candidates for the start of combined
7 antiretroviral therapy (cART) and for monitoring patients over time. This biomarker has been
8 used to indicate immunization or prophylaxis for opportunistic infections, as well as to
9 evaluate the recovery of the immune response after an adequate cART ¹. RNA HIV-1 VL
10 quantification is important to the early detection of virologic failure characterized by two
11 sequential detectable results in the course of cART ².

12 Since 2006, the Brazilian clinical protocol for HIV-1 infection management
13 recommended testing both CD4⁺ T cell and HIV-1 VL every 3-4 months period ³. In 2013, an
14 update in this guideline has indicated the evaluation of HIV-1 VL every six months ². In 2015,
15 this same guideline was revised and defined that patients in cART that are asymptomatic,
16 with undetectable VL and CD4⁺ T cell >350 cells/ μ L in two consecutive determinations at an
17 interval greater than six months, have no indication for CD4⁺T cell medical request because it
18 brings no benefit to clinical monitoring, as well as unnecessary costs ⁴. At laboratory practice,
19 we observed a resistance from clinicians and patients to accept this recommendation.

20 In an attempt to bring some contribution on this question, the aim of this study was to
21 evaluate the safety of monitoring the response to cART in HIV-1 infection using routine viral
22 load at shorter intervals and CD4⁺ T cell count at longer intervals.

23

24 2 SUBJECTS AND METHODS

25

26 A longitudinal follow-up study was carried out with the outpatient HIV-1-infected
27 individuals with medical request for CD4⁺ T cell and HIV-1 VL attended at University
28 Hospital of Londrina, Paraná State, Brazil, from 2012 to 2015. Data were obtained in
29 convenience of time and place by consulting the System of Control of Laboratory Tests
30 (SISCEL), an online application developed by the Health Ministry of Brazil for management
31 of both CD4⁺ T cell and HIV-1 VL. The study was conducted in accordance with the
32 Declaration of Helsinki and was approved by the local Research Ethics Committee (CAAE
33 44127215.0.0000.5231). Considering that the study was based on a query in a database, an

1 informed consent was not obtained from the patients; however, to guarantee the
2 confidentiality, we consecutively identified by number the patient records/data prior to the
3 analysis.

4 All 1,906 patients included were aged ≥ 15 years old, were on cART and performing
5 routine laboratory attendance with at least one annual measurement of CD4⁺ T cell and HIV-1
6 VL during 2012 to 2015. CD4⁺ T cell were evaluated using flow cytometry (BD FACS
7 Calibur™, Becton, Dickinson and Company, Biociences BD, USA) and expressed as
8 cells/ μ L. RNA HIV-1 VL were quantified using branched-DNA (bDNA) with lower detection
9 limit of 50 copies/mL (bDNA, Versant™ HIV-1 RNA 3.0 Assay, Siemens Healthcare,
10 USA), or quantitative polymerase chain reaction (qPCR) with lower detection limit of 40
11 copies/mL (Abbott Real Time HIV-1, Abbott Molecular Inc. USA), according to the available
12 reagent sets provided by the Brazilian Public Network, and both results were expressed as
13 copies/mL and log₁₀ copies/mL. CD4⁺ T cell and HIV-1 VL were evaluated at baseline and
14 throughout three-year follow-up. For purposes of this study, CD4⁺ T cell >350 cells/ μ L, and
15 HIV-1 VL <50 copies/mL (<1.70 log₁₀ copies/mL) were considered as complete immunologic
16 and virologic responses to cART, respectively⁵.

17 Patients were stratified into three groups based on their virologic response status:
18 sustained responders (undetectable HIV-1 VL during follow-up), non-sustained responders
19 (baseline undetectable HIV-1 VL, but detectable in the follow-up), and no responders
20 (baseline detectable HIV-1 VL that remained detectable during the follow-up).

21

22 *Statistical Analysis*

23 Data were analyzed using IBM SPSS program version 20 (Chicago, IL, USA). We
24 calculated the median and interquartile range (IQR) of 25% and 75% of continuous variables
25 and comparison between groups was made using Kruskal-Wallis test. Demographic
26 characteristics were categorized and described as absolute number (n) and relative frequency
27 (%), and were analyzed using Chi-square test (χ^2). Logistic multinomial regression analysis
28 was performed using variables with initial $p < 0.10$. Cochran-Mantel-Haenszel test was
29 performed for categorical variables across different levels of the predictor variables. Results
30 were considered significant when $p < 0.05$.

31

32

33

34

3 RESULTS

3.1 Demographic and laboratorial characteristics of subjects

The 1,906 HIV-1-infected patients were from about 100 municipalities of seven different Health Secretariat of Paraná State, Southern Brazil. Of them, 1,127 (59.1%) lived in cities with more than 100,000 inhabitants, 988 (51.8%) were male, 1,459 (76.5%) were Caucasians, 1,149 (60.3%) aged from 30-49 years old, and 855 (44.9%) had 4 to 7 years of educational level. At baseline, 1,499 (78.6%) patients showed undetectable HIV-1 VL, but 325 (21.7%) of them became non-sustained virologic responders at the follow-up. The median time since the diagnosis of HIV-1 infection was 7.4 years (IQR: 3.7-11.3) and the median time on cART was 5.4 years (IQR: 2.3-10.2). At baseline, 1,228 (64.4%) patients showed evidence of both immunologic and virologic responses to cART. HIV-1 patients sustained virologic responders were older than those non-sustained or non-responders, with median 46.0 years (IQR 38.0-53.0), 43.0 years (IQR: 35.0-52.0), and 39.0 years (IQR: 32.0-46.0), respectively ($p<0.001$); moreover, they were on cART for a longer time than those non-sustained or non-responders, with median of 5.8 years (IQR: 2.8-10.2), 4.9 years (IQR: 1.9-10.6) and 5.1 years (IQR: 1.9-11.2), respectively ($p=0.024$). Demographic variables were compared between the three groups of HIV-1 patients. Patients that were sustained virologic responders had more chance to be male and with higher educational level than those from other two groups ($p=0.002$, $p=0.026$ respectively). Initial $CD4^+$ T cells >350 cells/ μ L was more frequent in sustained virologic group (83.5%) compared to those of non-sustained and no virologic response (76.0% and 47.1%, respectively); moreover, they showed higher frequency of $CD4^+$ T cells >500 cells/ μ L during the follow-up than other two groups ($p<0.001$) (Table 1).

1 Table 1 Demographic and laboratorial characteristics of patients infected with human
 2 immunodeficiency virus type 1, according to their virologic response after combined
 3 antiretroviral therapy, evaluated from 2012 to 2015.

| Variables | All patients n = 1906 (%) | Virologic response | | | p value |
|--|------------------------------|--|---|--|------------|
| | | Sustained ¹ n = 1174 (%) | Non-sustained ² n = 325 (%) | No responder ³ n = 407 (%) | |
| Sex | | | | | |
| Female | 918 (48.2) | 529 (45.1) ^a | 177 (54.5) ^b | 212 (52.1) ^b | 0.002* |
| Male | 988 (51.8) | 645 (54.9) ^a | 148 (45.5) ^b | 195 (47.9) ^b | |
| Age (years) | | | | | |
| 15 to 29 | 169 (8.9) | 67 (5.7) ^a | 39 (12.0) ^b | 63 (15.5) ^b | <0.001* |
| 30 to 39 | 519 (27.2) | 283 (24.1) ^a | 83 (25.5) ^a | 153 (37.6) ^b | |
| 40 to 49 | 630 (33.1) | 405 (34.5) ^a | 102 (31.4) ^a | 123 (30.2) ^a | |
| ≥ 50 | 588 (30.8) | 419 (35.7) ^a | 101 (31.1) ^a | 68 (16.7) ^b | |
| Median (IQR) ⁴ | 44.0 (36.0-52.0) | 46.0 (38.0-53.0) | 43.0 (35.0-52.0) | 39.0 (32.0-46.0) | |
| Ethnicity | | | | | |
| Caucasian | 1459 (76.5) | 911 (77.6) | 245 (75.4) | 303 (74.4) | 0.374 |
| Non Caucasian | 447 (23.5) | 263 (22.4) | 80 (24.6) | 104 (25.6) | |
| Educational level (years) | | | | | |
| None | 36 (1.9) | 27 (2.3) ^a | 2 (0.6) ^a | 7 (1.8) ^a | 0.026* |
| 1 to 3 | 237 (12.4) | 137 (11.9) ^a | 51 (16.2) ^a | 49 (12.3) ^a | |
| 4 to 7 | 855 (44.9) | 525 (45.5) ^a | 137 (43.6) ^a | 193 (48.5) ^a | |
| 8 to 11 | 524 (27.5) | 314 (27.2) ^a | 91 (29.0) ^a | 119 (29.9) ^a | |
| ≥ 12 | 213 (11.2) | 150 (13.0) ^a | 33 (10.5) ^{a,b} | 30 (7.5) ^b | |
| Not known | 41 (2.1) | | | | |
| Municipality of residence ⁵ | | | | | |
| Small | 540 (28.3) | 331 (28.2) | 93 (28.6) | 116 (28.5) | 0.826 |
| Medium | 239 (12.5) | 143 (12.2) | 47 (14.5) | 49 (12.0) | |
| Large | 1127 (59.1) | 700 (59.6) | 185 (56.9) | 242 (59.5) | |
| Time of diagnosis (years) | | | | | |
| Median (IQR) ⁴ | 7.4 (3.7-11.3) | 7.5 (3.9-11.3) | 7.0 (3.4-12.3) | 7.3 (3.4-11.2) | 0.291 |

| Variables | All patients n = 1906 (%) | Virologic response | | | p value |
|-----------------------------------|------------------------------|--|---|--|------------|
| | | Sustained ¹ n = 1174 (%) | Non-sustained ² n = 325 (%) | No responder ³ n = 407 (%) | |
| Time on cART (years) | | | | | |
| Median (IQR) ⁴ | 5.4 (2.3-10.2) | 5.8 (2.8-10.2) | 4.9 (1.9-10.6) | 5.1 (1.9-9.9) | 0.024* |
| CD4 count (cells/ μ L) | | | | | |
| Baseline (2012) | | | | | |
| <200 | 174 (9.1) | 37 (3.2) ^a | 21 (6.5) ^b | 116 (28.5) ^c | <0.001* |
| 200-350 | 312 (16.4) | 156 (13.3) ^a | 57 (17.5) ^{a,b} | 99 (24.3) ^b | |
| 351-500 | 425 (22.3) | 255 (21.7) ^a | 86 (26.5) ^a | 84 (20.6) ^a | |
| >500 | 995 (52.2) | 726 (61.8) ^a | 161 (49.5) ^b | 108 (26.5) ^c | |
| Median (IQR) ⁴ | 518 (348-745) | 587 (416-802) | 499 (357-720) | 341 (179-506) | |
| Follow-up (2013-2015) | | | | | |
| <200 | 130 (6.8) | 18 (1.5) ^a | 13 (4.0) ^b | 99 (24.3) ^c | <0.001* |
| 200-350 | 246 (12.9) | 94 (8.0) ^a | 49 (15.1) ^b | 103 (25.3) ^c | |
| 351-500 | 351 (18.4) | 196 (16.7) ^a | 75 (23.1) ^b | 80 (19.7) ^{a,b} | |
| >500 | 1179 (61.9) | 866 (73.8) ^a | 188 (57.8) ^b | 125 (30.7) ^c | |
| Median (IQR) ⁴ | 584 (394-783) | 668 (497-851) | 547 (388-693) | 353 (202-556) | |
| CD4 T Slope (cells/ μ L/year) | | | | | |
| ≤ -100 | 160 (8.4) | 93 (7.9) ^a | 36 (11.1) ^a | 31 (7.6) ^a | 0.001* |
| -99 to 0 | 632 (33.2) | 358 (30.5) ^a | 113 (34.8) ^{a,b} | 161 (39.6) ^b | |
| +1 to +99 | 810 (42.5) | 507 (43.2) ^a | 134 (41.2) ^a | 169 (41.5) ^a | |
| $\geq +100$ | 304 (15.9) | 216 (18.4) ^a | 42 (12.9) ^{a,b} | 46 (11.3) ^b | |

1 ¹ Sustained virologic responders: undetectable initial viral load (year 2012) and undetectable
2 followed-up viral load (years 2013-2015)

3 ² Non-sustained virologic responder: undetectable initial viral load (year 2012) and detectable
4 followed-up viral load (years 2013-2015)

5 ³ No virologic responder: detectable initial viral load (year 2012)

6 ⁴ Values expressed as median and interquartile range (IQR) 25%-75%

7 ⁵ Municipality size: small (<50,000 inhabitants); medium (50-100,000 inhabitants); large
8 (>100,000 inhabitants)

9 * χ^2 performed with Bonferroni correction, values significantly different at $p < 0.05$

10

1
2 The multinomial logistic regression showed that the non-responder patients had higher
3 chances of being in the group of female and younger patients when compared to sustained
4 virologic responders, as well as baseline CD4⁺ T <200 cells/ μ L and worse CD4⁺ T recovery in
5 the three-year follow up (Table 2).

6
7
8 Table 2 Multinomial logistic regression contrasting groups based on virologic response after
9 combined antiretroviral therapy

| Sustained Responder ¹ (Reference Outcome Group) | Non-sustained Responder ² | | No Responder ³ | |
|--|--------------------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
| | OR (CI 95%) | <i>p</i> value | OR (CI 95%) | <i>p</i> value |
| Sex | | | | |
| Male | 1.00 | | 1.00 | |
| Female | 1.50 (1.16-1.94) | 0.002 | 1.58 (1.21-2.08) | 0.001 |
| Age (years) | | | | |
| 15 to 29 | 2.66 (1.66-4.29) | <0.001 | 7.85 (4.72-13.05) | <0.001 |
| 30 to 39 | 1.24 (0.88-1.75) | 0.223 | 3.93 (2.68-5.76) | <0.001 |
| 40 to 49 | 1.05 (0.76-1.45) | 0.773 | 2.04 (1.39-2.98) | <0.001 |
| 50 or more | 1.00 | | 1.00 | |
| Educational level (years) | | | | |
| None | 0.34 (0.08-1.56) | 0.167 | 1.49 (0.50-4.48) | 0.477 |
| 1 to 3 | 1.61 (0.96-2.70) | 0.069 | 1.65 (0.91-2.99) | 0.098 |
| 4 to 7 | 1.13 (0.73-1.74) | 0.588 | 1.64 (1.01-2.68) | 0.046 |
| 8 to 11 | 1.30 (0.83-2.05) | 0.254 | 1.73 (1.04-2.88) | 0.036 |
| 12 or more | 1.00 | | 1.00 | |
| CD4 count (cells/ μ L) | | | | |
| Baseline (2012) | | | | |
| <200 | 1.77 (0.80-3.94) | 0.160 | 3.25 (1.61-6.57) | 0.001 |
| 200-350 | 1.18 (0.69-2.00) | 0.548 | 1.48 (0.87-2.54) | 0.149 |
| 351-500 | 1.37 (0.95-1.98) | 0.093 | 1.50 (1.00-2.26) | 0.049 |
| >500 | 1.00 | | 1.00 | |

| Sustained Responder ¹ (Reference Outcome Group) | Non-sustained Responder ² | | No Responder ³ | |
|--|--------------------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
| | OR (CI 95%) | <i>p</i> value | OR (CI 95%) | <i>p</i> value |
| Follow-up (2013-2015) | | | | |
| <200 | 1.99 (0.73-5.45) | 0.181 | 19.32 (8.55-43.66) | <0.001 |
| 200-350 | 2.13 (1.21-3.77) | 0.009 | 5.96 (3.44-10.32) | <0.001 |
| 351-500 | 1.61 (1.08-2.38) | 0.018 | 2.32 (1.52-3.53) | <0.001 |
| >500 | 1.00 | | 1.00 | |
| CD4 T Slope (cells/ μ L/year) | | | | |
| ≤ -100 | 2.18 (1.25-3.81) | 0.006 | 1.77 (0.94-3.31) | 0.075 |
| -99 to 0 | 1.57 (1.01-2.45) | 0.045 | 1.30 (0.81-2.09) | 0.279 |
| +1 to +99 | 1.20 (0.80-1.81) | 0.371 | 1.05 (0.68-1.61) | 0.837 |
| $\geq +100$ | 1.00 | | 1.00 | |

¹ Sustained virologic responders: undetectable initial viral load (year 2012) and undetectable followed-up viral load (years 2013-2015)

² Non-sustained virologic responder: undetectable initial viral load (year 2012) and detectable followed-up viral load (years 2013-2015)

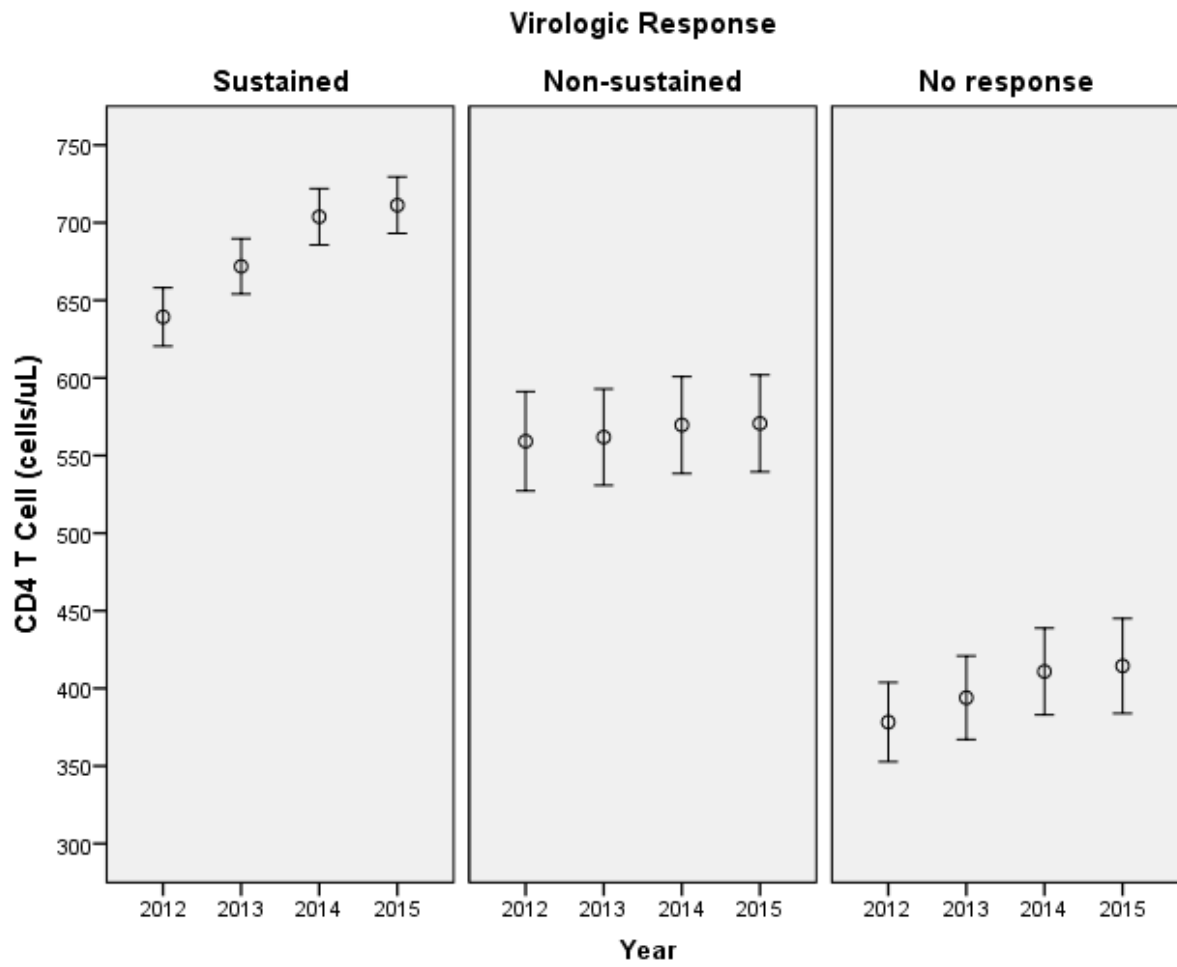
³ No virologic responder: detectable initial viral load (year 2012)

OR: odds ratio; CI: confidence interval

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

We could also observe a progressive CD4⁺ T increase in the group of sustained virologic response, when compared to the other groups. Sustained responders showed a CD4⁺ T mean of 639 cells/ μ L in 2012 that increased to 672, 704 and 711 cells/ μ L from 2013 to 2015, respectively. However, in non-sustained responders, CD4⁺ T mean showed a moderate increase from 559, 562, 570 to 571 cells/ μ L, respectively from 2012 to 2015. The same pattern was observed in non-responders with values of 378, 394, 411 and 414 cells/ μ L from 2012 until 2015 (Figure 1). Patients in sustained virologic response that underwent on cART for less than 5 years showed the best CD4⁺ T slope results (41 cells/ μ L/year) as shown in Figure 2.

1



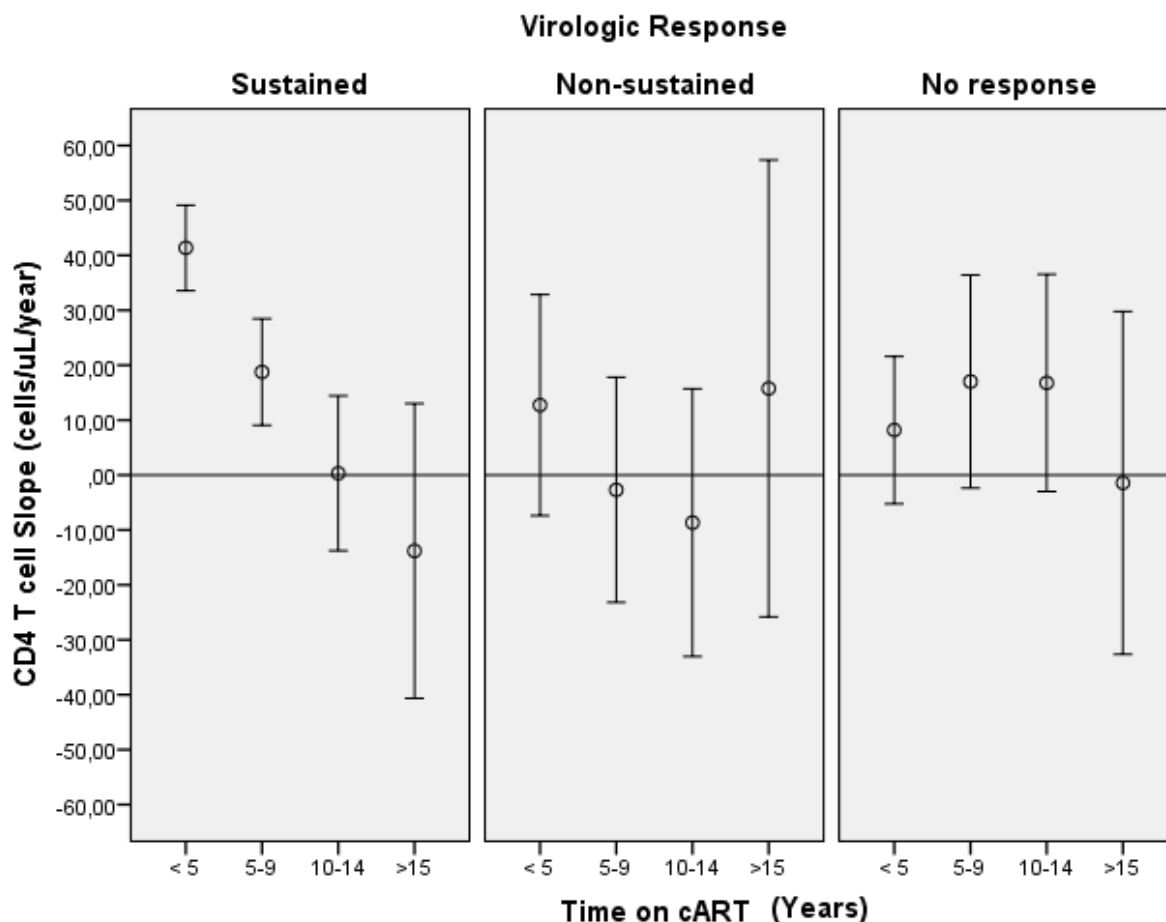
2

3 **Figure 1:** CD4 T cell count (cells/μL) obtained during the period of follow-up (2012 to
4 2015), according to virologic response to combined antiretroviral therapy. The values are
5 expressed as mean and 95% confidence interval

6

7

8



1
 2 **Figure 2:** CD4 T cell slope in a three-year follow up (2012-2015), according to the time on
 3 combined antiretroviral therapy (cART) and virologic response to the cART. The values are
 4 expressed as mean and 95% confidence interval

5
 6

7 *3.2 Immunologic response*

8

9 CD4⁺ T was analyzed in the three groups of HIV-1-infected patients in order to verify
 10 whether they could achieve and/or maintain values >350 cell/μL in the follow-up. We
 11 compared baseline CD4⁺ T cells with cART response in the next three-year follow-up and the
 12 results showed that patients with baseline CD4⁺ T >350 cells/μL and that continued with the
 13 same cART response in the following years were 94.1%, 81.8% and 71.9% among the
 14 sustained, non-sustained and non-virologic responders to therapy, respectively (Table 3).

15

16

1 Table 3 Immunologic outcome, expressed as CD4⁺ T cell count, in patients infected with
 2 human immunodeficiency virus type 1, according to their virologic response considering a
 3 threshold of 350 cells/ μ L

| Virologic response | Initial CD4 count (cells/ μ L) | Outcome CD4 ⁺ T cell count (cells/ μ L) | | | OR (95%CI) | p value |
|-----------------------------------|------------------------------------|--|--------------------|---------------------|------------------|---------|
| | | ≤ 350 | > 350 | Total | | |
| | | n (%) | n (%) | n (%) | | |
| Sustained ¹ | ≤ 350 | 138 (71.5) | 55 (28.5) | 193 (100.0) | 39.9 (26.5-60.2) | <0.001 |
| | > 350 | 58 (5.9) | 923 (94.1) | 981 (100.0) | | |
| Non-sustained ² | ≤ 350 | 63 (80.8) | 15 (19.2) | 78 (100.0) | 18.8 (9.8-36.1) | <0.001 |
| | > 350 | 45 (18.2) | 202 (81.8) | 247 (100.0) | | |
| No responder ³ | ≤ 350 | 191 (88.8) | 24 (11.2) | 215 (100.0) | 20.3 (12.0-34.5) | <0.001 |
| | > 350 | 54 (28.1) | 138 (71.9) | 192 (100.0) | | |
| All patients | ≤ 350 | 392 (80.7) | 94 (19.3) | 486 (100.0) | 33.5 (25.4-44.4) | <0.001 |
| | > 350 | 157 (11.1) | 1263 (88.9) | 1420 (100.0) | | |
| Total | | 549 (28.8) | 1357 (71.2) | 1906 (100.0) | | |

4 ¹ Sustained virologic responders: undetectable initial viral load (year 2012) and undetectable
 5 followed-up viral load (years 2013-2015)

6 ² Non-sustained virologic responder: undetectable initial viral load (year 2012) and detectable
 7 followed-up viral load (years 2013-2015)

8 ³ No virologic responder: detectable initial viral load (year 2012)

9 OR: odds ratio; CI: confidence interval

10

11

12 4 DISCUSSION

13 In the present study we evaluated the peripheral blood CD4⁺ T cells and HIV-1 VL in
 14 chronic HIV-1-infected patients on cART during three-year follow-up. We enrolled a
 15 convenience sampling based on our laboratory routine for cART monitoring and in agreement
 16 with the Brazilian Health Ministry regulations for rational use of CD4⁺ T cell testing by public
 17 laboratories at that time. One important finding of the study was that 94.1% of patients that
 18 were sustained virologic responder and with initial CD4⁺ T >350 cells/ μ L maintained the
 19 appropriate immunologic response during the three-year follow-up. This result underscored
 20 that the medical request of CD4⁺ T cell may be solicited at long-term intervals or even
 21 abolished from medical practice without any impairment for the evaluation of cART response
 22 in these patients. Other finding is the high rates of patients that were responders on cART. At
 23 baseline, 64.4% of patients were both virologic and immunologic responders, demonstrating

1 that the use of cART has achieved its goals of VL suppression and immune response
2 restoration in a large proportion of patients.

3 In the period of 2000 to 2011, the unitary cost of CD4⁺ T cell counts and HIV-1 VL
4 measurement paid by the Brazilian governmental sources was of about US\$ 17.62 and US\$
5 20.34, respectively ⁶. We believe that the resistance of physicians to maintain the CD4⁺ T cell
6 medical request reflect the fear that appropriate initial values of this cell could fall without
7 any possibility to follow this decay. A similar study observed a decrease of only 9.0% below
8 the threshold of 350 cells/ μ L, and in 61.5% of cases it was a transient situation ⁷. Using
9 different criteria for virologic and immunologic responses, other studies also reported high
10 rates of maintenance above the defined threshold, and the low CD4⁺ T cells returned to
11 increase without intervention in most of the cases ⁸⁻¹⁰. This result confirms that there is no
12 impairment in the treatment of HIV-1-infected patients when CD4⁺ T cells were not verified
13 so frequently as earlier, and that maintain the old recommendation generates unnecessary
14 costs. Furthermore, these patients evaluate their HIV-1 VL every six months, in order to
15 verify any risk of virologic failure, and when an increase in VL is observed, it is indicated to
16 perform a new CD4⁺ T cells evaluation.

17 Other finding of the present study is that the frequency of female patients was lower
18 than male among those that were sustained virologic responders. Other study also showed
19 better virologic outcome in male HIV-1 patients than in their female partners ¹¹. Concerning
20 the ethnicity of HIV-1 patients enrolled in the present study, no difference was observed
21 between Caucasians and non-Caucasians with respect to the therapy response. Different
22 results have been reported, such as a previous study showing that Hispanic and White women
23 had significantly lower hazards of virologic failure than African American women, and those
24 who experienced virologic failure were more likely to be African American, younger, have a
25 lower CD4⁺ T cells, and previously experienced virologic failure ¹². Female was also
26 associated with increased mortality and significant disparities in cART utilization among
27 HIV-1-infected individuals receiving health care. Women presented younger age and higher
28 CD4⁺ T cells as well as lower baseline HIV-1 RNA VL than men. Blacks presented lower
29 CD4⁺ T cells and higher HIV-1 RNA VL than did non Blacks ¹³. The prognosis of HIV-1
30 infection is poorer for Blacks than Whites in the United States. Minority racial/ethnic groups
31 (mostly Blacks) are more likely to discontinue cART earlier and to experience virologic
32 failure. These differences may be explained by notably common characteristics in Black HIV-
33 1-infected individuals, such as young age, lower education level, pretreatment characteristics
34 (higher HIV-1 RNA VL and lower CD4⁺ T), medication non-adherence, and lower access to

1 health care than non-Black HIV-1 infected individuals ¹⁴.

2 Peripheral CD4⁺ T cells increase under treatment is a three-phase process, whatever
3 the regimen of drugs, as follow: 1) during the first 1-6 months of cART, the average rate of
4 reconstitution is of 20-30 cells/ μ L monthly; 2) a second phase that remains until the end of
5 the second year of therapy represents an increase of about 5-10 cells/ μ L monthly; 3) the third
6 phase that extends beyond the second year for at least 7 years shows an increase of about 2-5
7 cells/ μ L monthly ¹⁵. It explains the CD4⁺ T cells progressive rise observed from one year to
8 the other in all three groups of patients of the present study. This result is consistent with a
9 study carried out in an Ugandan cohort where CD4⁺ T cell levels increased continuously
10 throughout the 10-year follow-up, and 83.8% of the patients reached a CD4⁺ T cells above the
11 lower reference value ¹⁶. In an Asian study with 6,521 HIV-1-infected patients, there was a
12 positive increase over the time in the CD4⁺ T cells gains and in the proportion of patients with
13 VL suppression ¹⁷.

14 In the present study, the sustained virologic responders to cART were most likely to
15 occur among the older patients than the younger. Other studies have demonstrated an
16 association between age and virologic suppression ^{18,19}. It is not well explained why older
17 subjects develop better virologic responses to cART than younger one, but some factors are
18 better adherence to the treatment, more favorable pharmacokinetics or better access to health
19 care for olders than youngers. Maturity and personal stability in older people may contribute
20 to the adherence, and at this way, to decrease the risk of virologic failure when compared to
21 younger individuals ²⁰⁻²².

22 According to previous report, sub-optimal CD4⁺ T cells recovery after initiation of
23 suppressive cART is a phenomenon observed with a prevalence of 7.0–41.0% ²¹. Most
24 patients in virologic response to cART exhibit sustained increases in peripheral CD4⁺ T cells,
25 but a significant subset of individuals, 15-40%, clearly do not achieve this desired outcome
26 and fail to achieve a satisfactory CD4⁺ T cell reconstitution ²³. It appears to be particularly true
27 among those individuals who delayed the cART until their CD4⁺ T cells decrease to levels
28 below 200 cells/ μ L, because they trend toward maintaining values that plateaus in the 200-
29 350 cells/ μ L range, even after up to ten years of effective therapy ²². A Spanish study enrolled
30 cART naïve patients with initial CD4⁺ T <200 cells/ μ L and found that 69.9% and 64.4%
31 reached immunologic and virologic response, respectively, at the end of the five-year follow-
32 up ²⁴. About 32.7% of patients with CD4⁺ T <100 cell/ μ L and VL suppressed for up to 5-year
33 follow-up failed to achieve CD4⁺ T >350 cells/ μ L, and the proportion of people reaching this
34 threshold after one and three years of VL suppression was 14.0% and 59.0%, respectively ²⁵.

1 Older age and more than one year of severe immune deficiency prior the start of sustained VL
2 were associated with insufficient immunologic response and increased long term mortality ²⁶.
3 Patients who start cART at a baseline CD4⁺ T >350 cells/ μ L have greater chance to achieve
4 >500 cells/ μ L, which afford greater protection against clinical progression and better survival
5 rates ^{17,27}.

6 Discordant immunologic and virologic responses are surrounded by many
7 uncertainties, some of them related to the absence of a uniform definition of ideal immune
8 response and to the limitations imposed by the CD4⁺ T cells as the only marker of immune
9 reconstitution available in the daily practice ²⁸. If the definition of immune response is based
10 exclusively on the CD4⁺ T cells reached, rather than on the CD4⁺ T cells slope, the baseline
11 CD4⁺ T cells will definitely influence the level of immune response. CD4⁺ T cells response
12 has been reported to be low when the pre-therapeutic viremia is low, but the reasons for this
13 correlation remain unclear ¹⁵.

14 For patients presenting late to care, CD4⁺ T cells continue to play an important role in
15 decisions about cART initiation and clinical management, and may remain an important
16 laboratorial biomarker to monitor cART in settings where VL monitoring is still restricted ²⁹.

17 The present study has some limitations that deserve to be discussed. We do not have
18 any robust data about the regular use of cART by the patients as well as the presence or
19 absence of symptoms at the time of examination. Therefore, it is neither possible to claim
20 which patients have good adherence to cART nor whether the decrease in CD4⁺ T cells or the
21 increase in VL was associated with clinical symptoms. Therefore, in this study it is not
22 possible to attribute the absence of virologic and/or immunologic response to HIV-1 strain
23 resistance or inadequate use of cART. Other limitation is that we do not have the data about
24 the type of cART that was associated with increases in CD4⁺ T cells. Moreover, the presence
25 of co-infections was not considered in this study, such as the hepatitis C virus (HCV) that has
26 been associated with incomplete CD4⁺ T cells regeneration ^{30,31}.

27 Strengths of our study include its large size and the broad range of patients included
28 from different settings of care and with wide variation in demographic characteristics, such as
29 educational level, age and extent of immune suppression before starting cART. Therefore, our
30 results may be applicable to patients with HIV-1 infection followed in other clinical centers,
31 which are sustained responders after starting cART.

32
33
34

1 **Conclusion**

2 Taken together, the results underscore that HIV-1-infected patients that are sustained
3 virologic responders and have initial CD4⁺ T >350 cells/ μ L presented more chance to
4 maintain CD4⁺ T cell counts above this threshold during the next three-year follow-up. This
5 result supports that the evaluation of CD4⁺ T cell count at long-term intervals may not impair
6 the evaluation of cART response in these patients.

7
8
9

10 **References**

- 11 1. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs
12 for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health
13 approach. 2nd. Ed. Geneva: World Health Organization. 2016. 480 p.
- 14 2. Brasil (Ministério da Saúde) - Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo clínico e
15 diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos [Internet]. 2013
16 [cited 2013 Mar 30]. p. 216. Available from:
17 [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/55939/08_05_2014_](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/55939/08_05_2014_protocolo_pediatico_pdf_36225.pdf)
18 [protocolo_pediatico_pdf_36225.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/55939/08_05_2014_protocolo_pediatico_pdf_36225.pdf)
- 19 3. Brasil (Ministério da Saúde). Recomendações para terapia antirretroviral em adultos e
20 adolescentes infectados pelo HIV: 2005/2006. 6. ed. Brasília; 2007. 188p.
- 21 4. Brasil (Ministério da Saúde) - Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo clínico e
22 diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos [Internet]. 2015
23 [cited 2017 Jul 20]. p. 227. Available from:
24 [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolofinal](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolofinal_31_7_2015_pdf_31327.pdf)
25 [_31_7_2015_pdf_31327.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolofinal_31_7_2015_pdf_31327.pdf)
- 26 5. Falster K, Petoumenos K, Chuah J, Mijch A, Mulhall B, Kelly M, et al. Poor baseline
27 immune function predicts an incomplete immune response to combination
28 antiretroviral treatment despite sustained viral suppression. *J Acquir Immune Defic*
29 *Syndr.* 2009; 50:307–13.
- 30 6. Belaunzarán-Zamudio PF, Caro-Vega YN, Shepherd BE, Crabtree-Ramírez BE, Luz
31 PM, Grinsztejn B, et al. Monitoring of HIV treatment in seven countries in the WHO
32 region of the Americas. *Bull World Health Organ.* 2015; 93:529–39.
- 33 7. Whitlock GG, Ahmed N, Benn P, Edwards S, Waters L. Stop routine CD4 monitoring
34 in HIV-infected patients with fully suppressed virus and CD4 \geq 350 cells/mL. *Clin*

- 1 *Infect Dis.* 2013; 57:327–8.
- 2 8. Ford N, Stinson K, Davies MA, Cox V, Patten G, Cragg C, et al. Is it safe to drop
3 CD4+ monitoring among virologically suppressed patients: a cohort evaluation from
4 Khayelitsha, South Africa. *AIDS.* 2014; 28:2003–5.
- 5 9. Reynolds SJ, Sempa JB, Kiragga AN, Newell K, Nakigozi G, Galiwango R, et al. Is
6 CD4 monitoring needed among ugandan clients achieving a virologic and immunologic
7 response to treatment? *AIDS Patient Care STD.* 2014; 28:575–8.
- 8 10. Gale HB, Gitterman SR, Hoffman HJ, Gordin FM, Benator DA, Labriola AM, et al. Is
9 frequent CD4+ T-lymphocyte count monitoring necessary for persons with counts
10 >300 cells/uL and HIV-1 suppression? *Clin Infect Dis.* 2013; 56:1340–3.
- 11 11. Syed IA, Sulaiman SA, Hassali MA, Syed SH, Shan LH, Lee CK. Factors associated
12 with poor CD4 and viral load outcomes in patients with HIV/AIDS. *J Med Virol.* 2016;
13 88:790–7.
- 14 12. Mcfall AM, Dowdy DW, Zelaya CE, Murphy K, Wilson TE, Young MA, et al.
15 Understanding the disparity: predictors of virologic failure in women using highly
16 active antiretroviral therapy vary by race and/or ethnicity. *J Acquir Immune Defic*
17 *Syndr.* 2013; 64:289–98.
- 18 13. Lemly DC, Shepherd BE, Hulgan T, Rebeiro P, Stinnette S, Blackwell RB, et al. Race
19 and sex differences in antiretroviral therapy use and mortality among HIV-infected
20 persons in care. *J Infect Dis.* 2009; 199:991–8.
- 21 14. Ribaud HJ, Smith KY, Robbins GK, Flexner C, Haubrich R, Chen Y, et al. Racial
22 differences in response to antiretroviral therapy for HIV infection: an AIDS Clinical
23 Trials Group (ACTG) study analysis. *Clin Infect Dis.* 2013; 57:1607–17.
- 24 15. Corbeau P, Reynes J. Immune reconstitution under antiretroviral therapy: the new
25 challenge in HIV-1 infection. *Blood.* 2011; 117:5582–90.
- 26 16. Castelnuovo B, Kiragga A, Musaazi J, Sempa J, Mubiru F, Wanyama J, et al.
27 Outcomes in a cohort of patients started on antiretroviral treatment and followed up for
28 a decade in an urban clinic in Uganda. *PLoS One.* 2015; 10:e0142722.
- 29 17. Jiamsakul A, Mean C V, Saphonn V, Zhang FJ, Lee MP, Kumarasamy N. A decade of
30 combination antiretroviral treatment in Asia: the TREAT Asia HIV observational
31 database cohort. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2016; 32:772–81.
- 32 18. Weintrob AC, Fieberg AM, Agan BK, Ganesan A, Crum-Cianflone NF, Marconi VC,
33 et al. Increasing age at HIV seroconversion from 18 to 40 years is associated with
34 favorable virologic and immunologic responses to HAART. *J Acquir Immune Defic*

- 1 *Syndr.* 2008; 49:40–7.
- 2 19. Althoff KN, Justice AC, Gange SJ, Deeks SG, Saag MS, Silverberg MJ, et al.
3 Virologic and immunologic response to HAART, by age and regimen class. *AIDS*.
4 2010; 24:2469–79.
- 5 20. Van Lelyveld SF, Gras L, Kesselring A, Zhang S, De Wolf F, Wensing AM, et al.
6 Long-term complications in patients with poor immunological recovery despite
7 virological successful HAART in Dutch ATHENA cohort. *AIDS*. 2012; 26:465–74.
- 8 21. Onen NF, Overton ET, Presti R, Blair C, Powderly WG, Mondy K. Sub-optimal CD4
9 recovery on long-term suppressive highly active antiretroviral therapy is associated
10 with favorable outcome. *HIV Med.* 2009; 10:439–46.
- 11 22. Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW, Rodriguez B, Hecht FM, Kitahata M, et al.
12 Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving
13 long-term antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis.* 2009; 48:787–94.
- 14 23. Gaardbo JC, Hartling HJ, Gerstoft J, Nielsen SD. Incomplete immune recovery in HIV
15 infection: mechanisms, relevance for clinical care, and possible solutions. *Clin Dev*
16 *Immunol.* 2012; 2012:670957.
- 17 24. Ferrer E, Curto J, Esteve A, Miro JM, Tural C, Murillas J, et al. Clinical progression of
18 severely immunosuppressed HIV-infected patients depends on virological and
19 immunological improvement irrespective of baseline status. *J Antimicrob Chemother.*
20 2015; 70:3332–8.
- 21 25. O'Connor JL, Smith CJ, Lampe FC, Hill T, Gompels M, Hay P, et al. Failure to
22 achieve a CD4+ cell count response on combination antiretroviral therapy despite
23 consistent viral load suppression. *AIDS*. 2014; 28:919–24.
- 24 26. Engsig FN, Gerstoft J, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Røge B, et al. Long-term
25 mortality in HIV patients virally suppressed for more than three years with incomplete
26 CD4 recovery: a cohort study. *BMC Infect Dis.* 2010; 10:318.
- 27 27. Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active
28 antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis.*
29 2007; 44:441–6.
- 30 28. Casotti JA, Passos LN, Oliveira FJ, Cerutti C Jr. Prevalence of discordant immunologic
31 and virologic responses in patients with AIDS under antiretroviral therapy in a
32 specialized care center in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2011 53:301–7.
- 33 29. Ford N, Meintjes G, Pozniak A, Bygrave H, Hill A, Peter T, et al. The future role of
34 CD4 cell count for monitoring antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15:241–

- 1 7.
- 2 30. Seminari E, Tinelli C, Ravasi G, Ripamonti D, Ladisa N, Marino N, et al. Hepatitis C
3 infection on immune recovery in HIV-positive patients on successful HAART: the role
4 of genotype 3. *Curr HIV Res.* 2010; 8:186–93.
- 5 31. Santin M, Mestre M, Shaw E, Barbera MJ, Casanova A, Niubo J, et al. Impact of
6 hepatitis C virus coinfection on immune restoration during successful antiretroviral
7 therapy in chronic human immunodeficiency virus type 1 disease. *Eur J Clin Microbiol*
8 *Infect Dis.* 2008; 27:65–73.

1 6 CONCLUSÕES

2

3

O presente estudo permite as seguintes conclusões:

4

• A população do estudo foi caracterizada como sendo predominantemente de adultos jovens, do sexo masculino, Caucasianos, com sete anos ou menos de escolaridade e residentes em municípios de grande porte. A maioria dos pacientes foi diagnosticada há menos de cinco anos, bem como iniciou o uso da TARV há menos tempo.

8

• A frequência de indivíduos retidos no cuidado do HIV-1 mostrou uma tendência a estabilização na faixa de 81,7%-86,9% no período de 2012 a 2015.

10

• No ano de 2015, a frequência de retenção no cuidado foi significativamente maior em mulheres, em indivíduos diagnosticados há mais de 10 anos quando comparada aos diagnosticados há quatro anos ou menos, em pacientes em uso de TARV por 15 anos ou mais quando comparada com aqueles em terapia por até quatro anos, e significativamente menor em pacientes com 30-39 anos quando comparada aos indivíduos mais velhos.

16

• A frequência de indivíduos em uso de TARV mostrou tendência a crescimento, de 69,9% (2012) para 78,4% (2015).

18

• Em 2015, o uso de TARV foi significativamente mais frequente em mulheres do que homens, em indivíduos com até 11 anos de educação quando comparado a indivíduos de maior escolaridade, morando em cidades de médio porte quando comparado às de grande porte e para aqueles diagnosticados há cinco anos ou mais quando comparado àqueles diagnosticados há menos de cinco anos. O uso de TARV foi menos frequente em adultos jovens com 15-39 anos quando comparado aos de 50 anos ou mais de idade.

25

• A taxa de supressão viral (carga viral menor que 50 cópias/mL) em indivíduos vinculados no cuidado aumentou de 50,2% (2012) para 57,1% (2015), acompanhando o aumento no uso da TARV no mesmo período. A frequência de supressão viral, considerando apenas os pacientes em uso de terapia, manteve-se estável no mesmo período, com valores de 71,8% (2012), 66,4% (2013), 68,2% (2014) e 72,8% (2015).

30

• Em 2015, supressão viral foi significativamente mais frequente em mulheres do que homens, em pacientes com 50 anos ou mais quando comparado aos mais jovens, em caucasianos do que em não-caucasianos, em indivíduos que vivem em cidades

32

1 de médio porte quando comparado às de grande porte e naqueles diagnosticados há 5 anos
2 ou mais quando comparado ao diagnóstico precoce.

3 • Entre 2012 e 2015, a frequência das respostas imunológica (contagem de
4 linfócitos T CD4⁺ maior que 350 células/ μ L), virológica (carga viral menor que 50 cópias/mL)
5 e completa (resposta imunológica agregada à resposta virológica) foi de 72,7%, 68,2% e
6 57,1%, respectivamente, na população de estudo, apresentando-se em níveis
7 significativamente mais baixos entre indivíduos vivendo em municípios de pequeno porte.

8 • Entre 2012 e 2015, indivíduos que viviam em cidades de médio porte
9 tiveram maior chance de apresentar baixo nível de educação e menor chance de estar em
10 uso de TARV por 5 anos ou mais quando comparado ao grupo de grande porte. Os
11 pacientes vivendo em cidades de pequeno porte tiveram maior chance de ser do sexo
12 feminino, de ter baixa escolaridade, de ter sido diagnosticado há 6 anos ou mais, e menor
13 probabilidade de estar em uso de TARV há 5 anos ou mais e de realizar exames
14 anualmente quando comparado ao grupo vivendo em municípios de grande porte.

15 • A frequência de pacientes que apresentaram contagem de linfócitos T
16 CD4⁺ maior que 350 células/ μ L no ano de 2012, e que permaneceram com valores acima
17 deste patamar nos três anos seguintes, foi de 94,1%, 81,8% e 71,9% nos indivíduos com
18 resposta virológica sustentada, não-sustentada e ausente, respectivamente.

19 • Indivíduos com resposta virológica sustentada e com contagem inicial de
20 linfócitos T CD4⁺ maior que 350 células/ μ L apresentaram maior chance (OR 39,9; IC 95%:
21 26,5-60,2; $p < 0,001$) de permanecer com níveis de linfócitos T CD4⁺ acima deste patamar
22 quando comparados a indivíduos com contagem inicial de CD4⁺ menor ou igual a 350
23 células/ μ L, nos três anos de estudo.

24 • No período de 2012 a 2015, indivíduos do sexo feminino apresentaram maior
25 chance de pertencer ao grupo de respondedores não-sustentados e não-respondedores
26 quando comparado ao grupo de respondedores virológicos sustentados. Da mesma forma,
27 indivíduos adultos jovens com idade entre 15-29 anos apresentaram maior chance de
28 pertencer ao grupo de respondedores não-sustentados e não-respondedores quando
29 comparado ao grupo de respondedores virológicos sustentados.

30
31
32

1 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

2

3

4 O presente estudo demonstrou um panorama do monitoramento do tratamento
5 de pacientes com HIV-1 em parte da rede pública dos serviços de saúde do Estado do
6 Paraná. No entanto, apresenta algumas limitações que merecem ser discutidas.

7 O estudo envolveu uma amostragem de número significativo, obtida por
8 conveniência de tempo e local. Os dados foram obtidos ao final da cadeia de cuidados, ou
9 seja, depois que o paciente já havia passado pelo atendimento ambulatorial especializado, e
10 tinha exames solicitados ao laboratório, o que pode ter ocasionado perda de informações
11 sobre pacientes que abandonaram o processo ainda no início, como por exemplo, logo após
12 o diagnóstico da infecção.

13 Os dados apresentados na cascata de cuidados do HIV-1 referem-se apenas
14 aos indivíduos diagnosticados e que procuraram a rede pública para atendimento
15 ambulatorial e laboratorial especializado. Não é possível prever a real proporção de
16 indivíduos testados e diagnosticados para o HIV-1 que subsequentemente procuraram
17 atendimento na rede pública e que, portanto, puderam ser identificados como objeto do
18 nosso estudo. Também não temos dados da rede privada de atendimento.

19 Durante o período do estudo, a Rede Nacional de Laboratórios de Carga Viral do
20 HIV-1 utilizou duas metodologias distintas e com limites de detecção diferentes. A
21 metodologia de bDNA apresenta limite mínimo de detecção de 50 cópias/mL, mas a
22 metodologia de qPCR está habilitada a indicar valores indetectáveis ou com quantificação
23 mínima a partir de 40 cópias/mL. Para uniformizar os resultados do estudo, optamos por
24 utilizar o limite de detecção mais alto (50 cópias/mL). Ainda assim, utilizamos um limiar
25 baixo e conservador para a caracterização da supressão viral, uma vez que a própria OMS
26 estipula um limiar de 1000 cópias/mL como definição de supressão viral nos países em
27 desenvolvimento.

28 Reconhecemos que a coleta retrospectiva de dados e a ausência de outras
29 informações não disponíveis no SISCEL, como a aderência à terapia por parte dos
30 pacientes, alterações no esquema terapêutico, a presença de resistência genotípica,
31 comorbidades ou doenças oportunistas, a proporção de pacientes que morreram ou
32 migraram durante o estudo, e a proporção de indivíduos não diagnosticados são outras
33 limitações importantes.

1 Por fim, os resultados obtidos neste estudo mostraram a evolução no sentido de
2 ampliar a oferta da TARV, mas ainda é necessário melhorar as taxas de supressão
3 virológica. Além disto, estes resultados podem contribuir para identificar algumas barreiras e
4 desafios dos programas estaduais e municipais de saúde na luta contra a epidemia do HIV-
5 1. O reconhecimento das nossas diferenças sociodemográficas pode suscitar ferramentas
6 para o planejamento e a implementação de ações que permitam corrigir os rumos em busca
7 das metas 90-90-90 em nossa população.

8

9

10

- 1 - **Aids e DST - 2014-2015**. Ano IV. nº 01. Brasília: Ministério da Saúde, 2015a. Disponível
2 em: <[http://www.aids.gov.br/pt-br/centrais-de-](http://www.aids.gov.br/pt-br/centrais-de-conteudos/biblioteca_busca?search_api_views_fulltext=boletim+epidemiologico&search_api_views_fulltext_1=All&=Buscar)
3 [conteudos/biblioteca_busca?search_api_views_fulltext=boletim+epidemiologico&search_api_](http://www.aids.gov.br/pt-br/centrais-de-conteudos/biblioteca_busca?search_api_views_fulltext=boletim+epidemiologico&search_api_views_fulltext_1=All&=Buscar)
4 [_views_fulltext_1=All&=Buscar](http://www.aids.gov.br/pt-br/centrais-de-conteudos/biblioteca_busca?search_api_views_fulltext=boletim+epidemiologico&search_api_views_fulltext_1=All&=Buscar)>. Acesso em: 5 mar. 2017.
- 5 BRASIL. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo clínico e**
6 **diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos: 2013 (atualizado**
7 **em 2015)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015b. Disponível em:
8 <[http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolofinal_31_7](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolofinal_31_7_2015_pdf_31327.pdf)
9 [_2015_pdf_31327.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolofinal_31_7_2015_pdf_31327.pdf)>. Acesso em: 20 jul. 2017.
- 10 BRASIL. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**
11 **- Aids e DST - 2015-2016**. Ano V. nº 01. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em:
12 <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/boletim-epidemiologico-de-aids-2016>>. Acesso em:
13 5 mar. 2017.
- 14 BRASIL. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo clínico e**
15 **diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília:
16 Ministério da Saúde, 2017a. Disponível em: <[http://www.aids.gov.br/pt-](http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos)
17 [br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-](http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos)
18 [em-adultos](http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos)>. Acesso em: 21 fev. 2018.
- 19 BRASIL. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual técnico de**
20 **elaboração da Cascata de Cuidado Contínuo do HIV**. Brasília: Ministério da Saúde,
21 2017b. Disponível em: <[http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/manual-tecnico-de-](http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/manual-tecnico-de-elaboracao-da-cascata-de-cuidado-continuo)
22 [elaboracao-da-cascata-de-cuidado-continuo](http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/manual-tecnico-de-elaboracao-da-cascata-de-cuidado-continuo)>. Acesso em: 21 fev. 2018.
- 23 BRASIL. Ministério da Saúde - Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST,
24 do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Genotipagem do HIV**. 2018. Disponível em:
25 <[http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/monitoramento-da-infeccao-pelo-hiv-](http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/monitoramento-da-infeccao-pelo-hiv-hiv/genotipagem-do-hiv)
26 [hiv/genotipagem-do-hiv](http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/monitoramento-da-infeccao-pelo-hiv-hiv/genotipagem-do-hiv)>. Acesso em: 2 mar. 2018.
- 27 CARVALHO, L. M. F.; CÂMARA, F. P. Epidemiological aspects of acquired
28 immunodeficiency syndrome in older Brazilians a comparative approach. **Braz J Infec Dis**, v.
29 16, n. 1, p. 34–37, 2012.
- 30 CASOTTI, J. A. S. et al. Prevalence of discordant immunologic and virologic responses in
31 patients with AIDS under antiretroviral therapy in a specialized care center in Brazil. **Rev Inst**
32 **Med Trop Sao Paulo**, v. 53, n. 6, p. 301–307, 2011.

- 1 CDC. Vital Signs: HIV Prevention Through Care and Treatment - United States. **Morbidity**
2 **and Mortality Weekly Report**, v. 60, n. 47, p. 1618–1623, 2011.
- 3 CDC. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention.
4 **Understanding the HIV Care Continuum**. 2017a. Disponível em:
5 <<https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/factsheets/cdc-hiv-care-continuum.pdf>>. Acesso em: 17
6 ago. 2017.
- 7 CDC. **HIV Continuum of Care, U.S., 2014, Overall and by Age, Race/Ethnicity,**
8 **Transmission Route and Sex**. 2017b. Disponível em:
9 <<https://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/2017/HIV-Continuum-of-Care.html>>. Acesso em:
10 20 jan. 2018.
- 11 CHINEN, J.; SHEARER, W. T. Molecular virology and immunology of HIV infection. **J**
12 **Allergy Clin Immunol**, v. 110, n. 2, p. 189–198, 2002.
- 13 CHOW, E. P. F. et al. Routine CD4 cell count monitoring seldom contributes to clinical
14 decision-making on antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-infected patients.
15 **HIV Med**, v. 16, n. 3, p. 196–200, 2015.
- 16 CIHLAR, T.; FORDYCE, M. Current status and prospects of HIV treatment. **Curr Opin Virol.**,
17 v. 18, p. 50–56, 2016.
- 18 CORBEAU, P.; REYNES, J. Immune reconstitution under antiretroviral therapy: the new
19 challenge in HIV-1 infection. **Blood**, v. 117, n. 21, p. 5582–5590, 2011.
- 20 COSTA, N. R. The Family Health Strategy: primary health care and the challenge of Brazilian
21 metropolises. **CienSaude Colet**, v. 21, n. 5, p. 1389–1398, 2016.
- 22 DIAS, P. R. T. P.; NOBRE, F. F. Análise dos padrões de difusão espacial dos casos de AIDS
23 por estados brasileiros. **Cad. Saude Publica**, v. 17, n. 5, p. 1173–1187, 2001.
- 24 DRIEMEIER, M. et al. Vulnerability to AIDS among the elderly in an urban center in central
25 Brazil. **Clinics (São Paulo)**, v. 67, n. 1, p. 19–25, 2012.
- 26 ENGSIG, F. N. et al. Long-term mortality in HIV patients virally suppressed for more than
27 three years with incomplete CD4 recovery: A cohort study. **BMC Infect Dis**, v. 10, p. 318,
28 2010.
- 29 EVANS, D. H. et al. CD4 criteria improves the sensitivity of a clinical algorithm developed to
30 identify viral failure in HIV-positive patients on antiretroviral therapy. **J Int AIDS Soc**, v. 17, p.

- 1 e19139, 2014.
- 2 FALSTER, K. et al. Poor baseline immune function predicts an incomplete immune response
3 to combination antiretroviral treatment despite sustained viral suppression. **J Acquir**
4 **Immune Defic Syndr**, v. 50, n. 3, p. 307–313, 2009.
- 5 FERNANDES, J. R. M. et al. Initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected patients with
6 severe immunodeficiency in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil. **Cad. Saude**
7 **Publica**, v. 25, n. 6, p. 1369–1380, 2009.
- 8 FIROUZABADI, A. D. et al. Disparities in HIV clinical outcomes among a cohort of HIV-
9 infected persons receiving care - Mississippi. **Int J Environ Res Public Health**, v. 14, n. 4,
10 p. e392, 2017.
- 11 FONSECA, L. C. et al. Evaluation of inadequate anti-retroviral treatment in patients with
12 HIV/AIDS. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 45, n. 2, p. 151–155, 2012.
- 13 FONSECA, M. G. et al. AIDS and level of education in Brazil: temporal evolution from 1986
14 to 1996. **Cad. Saude Publica**, v. 16, n. Suppl 1, p. 77–87, 2000.
- 15 FORD, N. et al. The future role of CD4 cell count for monitoring antiretroviral therapy. **Lancet**
16 **Infec Dis**, v. 15, n. 2, p. 241–247, 2015.
- 17 GAGLIANI, L. H. et al. The association between primary antiretroviral resistance and HAART
18 virologic failure in a developing set. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v. 27, n. 3, p. 251–256,
19 2011.
- 20 GRANGEIRO, A. et al. The HIV-Brazil cohort study: design, methods and participant
21 characteristics. **PLoS ONE**, v. 9, n. 5, p. e95673, 2014.
- 22 GRANGEIRO, A.; ESCUDER, M. M. L.; CASTILHO, E. A. Magnitude and trend of the AIDS
23 epidemic in Brazilian cities, from 2002 to 2006. **Rev Saude Publica**, v. 44, n. 3, p. 430–440,
24 2010.
- 25 GUIHOT, A. et al. Immune and virological benefits of 10 years of permanent viral control with
26 antiretroviral therapy. **AIDS (London, England)**, v. 24, n. 4, p. 614–617, 2010.
- 27 HOFER, C. B.; SCHECHTER, M.; HARRISON, L. H. Effectiveness of antiretroviral therapy
28 among patients who attend publi HIV clinics in Rio de Janeiro, Brazil. **J Acquir Immune**
29 **Defic Syndr**, v. 36, n. 4, p. 967–971, 2004.

- 1 HOFFMANN, C. J.; MARITZ, J.; ZYL, G. U. VAN. CD4 count-based failure criteria combined
2 with viral load monitoring may trigger worse switch decisions than viral load monitoring alone.
3 **Trop Med Int Health**, v. 21, n. 2, p. 219–223, 2016.
- 4 HOFFMANN, M. et al. Barriers along the care cascade of HIV-infected men in a large urban
5 center of Brazil. **AIDS Care**, v. 28, n. 1, p. 57–62, 2016.
- 6 HORBERG, M. A. et al. The HIV care cascade measured over time and by age, sex, and
7 race in a large national integrated care system. **AIDS Patient Care STDS**, v. 29, n. 11, p.
8 582–590, 2015.
- 9 LE MOING, V. et al. Predictors of long-term increase in CD4+ cell counts in Human
10 Immunodeficiency Virus–infected patients receiving a protease inhibitor–containing
11 antiretroviral regimen. **J Infect Dis**, v. 185, n. 4, p. 471–480, 2002.
- 12 LEVY, J. A. HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges. **AIDS**
13 **(London, England)**, v. 23, n. 2, p. 147–160, 2009.
- 14 LODI, S. et al. Role of HIV infection duration and CD4 cell level at initiation of combination
15 anti-retroviral therapy on risk of failure. **PLoS ONE**, v. 8, n. 9, p. e75608, 2013.
- 16 LOK, J. J. et al. Long-term increase in CD4+ T-cell counts during combination antiretroviral
17 therapy for HIV-1 infection. **AIDS (London, England)**, v. 24, n. 12, p. 1867–1876, 2010.
- 18 MACCARTHY, S. et al. The HIV care cascade: models, measures and moving forward. **J Int**
19 **AIDS Soc**, v. 18, p. e19395, 2015.
- 20 MCFALL, A. M. et al. Understanding the disparity: predictors of virologic failure in women
21 using highly active antiretroviral therapy vary by race and/or ethnicity. **J Acquir Immune**
22 **Defic Syndr**, v. 64, n. 3, p. 289–298, 2013.
- 23 MELCHIOR, R. et al. Evaluation of the organizational structure of HIV/AIDS outpatient care
24 in Brazil. **Rev Saude Publica**, v. 40, n. 1, p. 143–151, 2006.
- 25 MOORE, R. D.; KERULY, J. C. CD4+ cell count 6 years after commencement of Highly
26 Active Antiretroviral Therapy in persons with sustained virologic suppression. **Clin Infect Dis**,
27 v. 44, n. 3, p. 441–446, 2007.
- 28 MOREIRA, R. I. et al. Immune status at presentation for HIV clinical care in Rio de Janeiro
29 and Baltimore. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 57, n. Suppl 3, p. S171-178, 2011.

- 1 MOYO, F. et al. Treatment outcomes of HIV-positive patients on first-line antiretroviral
2 therapy in private versus public HIV clinics in Johannesburg, South Africa. **Clin Epidemiol**,
3 v. 8, p. 37–47, 2016.
- 4 MUULA, A. S. et al. Gender distribution of adult patients on highly active antiretroviral
5 therapy (HAART) in Southern Africa: a systematic review. **BMC Public Health**, v. 7, n. 63, p.
6 1–8, 2007.
- 7 NIH. Department of Health and Human Services. **Panel on Antiretroviral Guidelines for**
8 **Adults and Adolescents: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-**
9 **infected adults and adolescents**. 2014. Disponível em:
10 <[http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/Adultand AdolescentGL.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf)>. Acesso em: 1 out. 2014.
- 11 PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. **Plano Diretor de Regionalização**.
12 2015. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/00_-_NDS/PDR_2015.pdf>.
13 Acesso em: 3 dez. 2016.
- 14 PERNO, C. F. et al. Virologic correlates of adherence to antiretroviral medications and
15 therapeutic failure. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 31, n. Suppl 3, p. S118-122, 2002.
- 16 RIBAUDO, H. J. et al. Racial differences in response to antiretroviral therapy for HIV
17 infection: an AIDS clinical trials group (ACTG) study analysis. **Clin Infect Dis**, v. 57, n. 11, p.
18 1607–1617, 2013.
- 19 RODRIGUES, P. H. A. Political challenges facing the consolidation of the Sistema Único de
20 Saúde: a historical approach. **Hist Cienc Saude Manguinhos**, v. 21, n. 1, p. 37-59, 2014.
- 21 SCHILKOWSKY, L. B.; PORTELA, M. C.; SA, M. DE C. Factors associated with HIV/AIDS
22 treatment dropouts in a special care unit in te city of Rio de Janeiro, RJ, Brazil. **Rev Bras**
23 **Epidemiol**, v. 14, n. 2, p. 187–197, 2011.
- 24 SILVA, R. A. R. et al. AIDS epidemic in Brazil: analysis of current profile. **Rev enferm UFPE**
25 **on line**, v. 7, n. 10, p. 321–327, 2013.
- 26 SILVA, S. F. R. et al. Aids no Brasil: uma epidemia em transformação. **Rev Bras Anal Clin**,
27 v. 42, n. 3, p. 209–212, 2010.
- 28 SILVA, L. M. V; FORMIGLI, V. L. A. Health evaluation: problems and perspectives. **Cad.**
29 **Saude Publica**, v. 10, n. 1, p. 80–91, 1994.
- 30 SOUZA-JR, P. R. B.; SZWARCOWALD, C. L.; CASTILHO, E. A. Delay in introducing

- 1 antiretroviral therapy in patients infected by HIV in Brazil, 2003-2006. **Clinics (São Paulo)**, v.
2 62, n. 5, p. 579–584, 2007.
- 3 TERZIAN, A. S. et al. Novel use of surveillance data to detect HIV-infected persons with
4 sustained high viral load and durable virologic suppression in New York city. **PLoS ONE**, v.
5 7, n. 1, p. e29679, 2012.
- 6 TORIAN, L. V; XIA, Q.; WIEWEL, E. W. Retention in care and viral suppression among
7 persons living with HIV/AIDS in New York City, 2006-2010. **AM J Public Health**, v. 104, n. 9,
8 p. e24-29, 2014.
- 9 UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. **Global Report: UNAIDS report on**
10 **the global AIDS epidemic**. 2012. Disponível em:
11 <[http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20121120_UNAIDS_Global_Report_2](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_with_annexes_en_1.pdf)
12 [012_with_annexes_en_1.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_with_annexes_en_1.pdf)>. Acesso em: 22 maio. 2013.
- 13 UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. **An ambitious treatment target to**
14 **help end the AIDS epidemic**. 2014. Disponível em:
15 <http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf>. Acesso em: 27
16 ago. 2017.
- 17 UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. **Facts Sheet: Global HIV Statistics**.
18 2016. Disponível em: <<http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>>. Acesso em: 2 ago.
19 2017.
- 20 VAZQUEZ, D. A. The effects of Brazilian Federal regulation on health financing. **Cad. Saude**
21 **Publica**, v. 27, n. 6, p. 1201–1212, 2011.
- 22 WHO. **Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and**
23 **preventing HIV infection: recommendations for a public health approach**. 2nd ed.
24 Geneva: World Health Organization. 2016. Disponível em:
25 <<http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>>. Acesso em: 14 out. 2016.
- 26 YOUNG, J. A. et al. CD4 cell count and the risk of AIDS or death in HIV-infected adults on
27 combination antiretroviral therapy with a suppressed viral load: a longitudinal cohort study
28 from COHERE. **Plos Med**, v. 9, n. 3, p. e1001194, 2012.

1 ANEXOS

2 PARECER DA CAPEC/HU Nº 092/2015



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

Comitê de Avaliação de Projetos de Pesquisa Científica (CAPEC) da HU



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
DIRETORIA SUPERINTENDENTE
PARECER Nº092
PROCESSO 2616.2015.53

À Pesquisadora
Ingridt Hildegard Vogler

Considerando o Projeto de Pesquisa com o título "EFETIVIDADE DO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL DE PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS NAS MACRORREGIÕES NORTE E LESTE DO ESTADO DO PARANÁ" apresentado a esse Hospital Universitário, estando vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina.

Considerando o parecer favorável apresentado nas instâncias administrativas que envolvem a realização do estudo;


Considerando que o projeto deverá ser analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UEL para posterior operacionalização, atendendo a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde;

Informamos que o nosso **parecer é favorável** à realização do projeto acima nominado, resguardando-se o atendimento da legislação vigente.

Solicitamos que, tão logo o Comitê de Ética emita parecer, essa Diretoria Superintendente seja notificada, para os procedimentos cabíveis relacionados à documentação da pesquisa.

Solicitamos também que, uma vez realizado o estudo, uma cópia seja apresentada a esta Diretoria, para ciência e divulgação.

Em 06/04/2015.

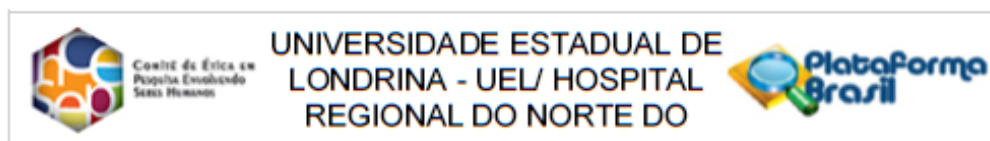

Enfa. Dra. Elizabeth Silva Ursi
Diretora Superintendente

Comitê de Avaliação de Projetos de Pesquisa Científica (CAPEC) da HU

Fone: 433371-280

e-mail: pesquisado@uel.br

- 1
2 PARECER CEP/UEL Nº 1.053.745



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efetividade do tratamento antirretroviral de pessoas vivendo com HIV/Aids nas macrorregiões norte e leste do estado do Paraná

Pesquisador: Ingridt Hildegard Vogler

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 44127215.0.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Stricto sensu

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.053.745

Data da Relatoria: 27/04/2015

Apresentação do Projeto:

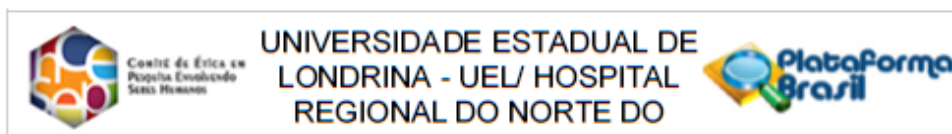
O presente projeto tem por finalidade analisar a efetividade do tratamento antirretroviral de 2688 indivíduos vivendo com HIV/Aids que realizaram exames laboratoriais de monitoramento da infecção pelo HIV, no período de 2012 a 2015, no Laboratório de Diagnóstico Molecular do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Londrina. Será desenvolvido um estudo longitudinal, com coleta de dados sociodemográficos, resultados da contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral do HIV do banco de dados de pacientes das sete Regionais de Saúde do estado do Paraná e que estão na abrangência das Macrorregiões Norte e Leste. O levantamento dos dados será feito pelo Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL) que disponibiliza os dados dos pacientes como sexo, idade, local de residência e grau de escolaridade, e o histórico de exames laboratoriais para monitoramento do tratamento destes pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

Verificar a efetividade do tratamento antirretroviral dos indivíduos que vivem com HIV/Aids e que realizaram exames de monitoramento da infecção pelo HIV, durante o período de 2012 a 2015, no Laboratório de Diagnóstico Molecular do LAC/HU de Londrina, Paraná.

Endereço: PROPPG - LABESC - Sala 3
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 86.057-970
UF: PR **Município:** LONDRINA
Telefone: (43)3371-5455 **E-mail:** cep268@uel.br

- 3
4
5

1
2

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL/ HOSPITAL
REGIONAL DO NORTE DO

Continuação do Parecer: 1.050.745

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo a pesquisadora, por se tratar de coleta de informações em banco de dados, a pesquisa não oferece riscos aos indivíduos incluídos no estudo. Todas as informações serão obtidas retrospectivamente com base nos protocolos de atendimento laboratorial preconizados para o monitoramento da infecção pelo vírus HIV e nenhum teste adicional será realizado. Não haverá a necessidade de coleta extra de material biológico dos pacientes estudados, e os mesmos não serão submetidos a nenhum risco potencial ou incômodo.

Como benefícios acredita-se que existam diferenças na resposta ao tratamento que se correlacionam com as características sociodemográficas (como sexo, etnia, escolaridade) nas diversas unidades ambulatoriais atendidas por aquele laboratório. Espera-se poder comprovar ou rejeitar esta hipótese e assim contribuir no levantamento do perfil do paciente vivendo com HIV/Aids e que apresenta resposta ou falha ao tratamento da infecção pelo HIV na região abrangida pelo estudo. Acredita-se que as informações obtidas poderão auxiliar na elaboração de estratégias para tornar o tratamento realizado no âmbito do Sistema Único de Saúde mais eficaz. Estratégias que reduzam as disparidades no tratamento da infecção pelo HIV podem contribuir para o grande desafio no uso de medicamentos antirretrovirais que é a manutenção de uma resposta terapêutica adequada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto de relevância para área específica e para sociedade. A proposta propõe investigar se existem diferenças na resposta ao tratamento que se correlacionam com as características sociodemográficas (como sexo, etnia, escolaridade) nas diversas unidades ambulatoriais atendidas por aquele laboratório.

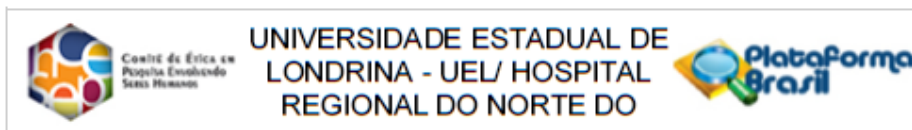
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Dentre os Termos de apresentação obrigatória a pesquisadora anexou a folha de Rosto devidamente assinada pelo coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde. Anexou o Termo de sigilo e Confidencialidade, apresentou orçamento e financiamento é próprio, pediu dispensa do TCLE por se tratar de coleta de dados secundários. Todas as informações serão obtidas em banco de dados. Não haverá entrevista com os indivíduos envolvidos no estudo. Não haverá pesquisa de informações no prontuário do paciente. Nenhum tipo de intervenção será realizada com os indivíduos. Autorização de aprovação do HU devidamente assinada e carimbada,

| | |
|---|------------------------------|
| Endereço: PROPPG - LABESC - Sala 3 | CEP: 86.057-970 |
| Bairro: Campus Universitário | |
| UF: PR Município: LONDRINA | |
| Telefone: (43)3371-5455 | E-mail: oep268@uel.br |

Página 02 de 03

3
4
5

1
2

Continuação do Parecer: 1.053.745

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomenda-se aprovação do projeto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

LONDRINA, 07 de Maio de 2015

Assinado por:
Paula Mariza Zedu Alliprandini
(Coordenador)

Endereço: PROPPG - LABESC - Sala 3
Bairro: Campus Universitário
UF: PR **Município:** LONDRINA **CEP:** 86.057-970
Telefone: (43)3371-5455 **E-mail:** cep268@uel.br

Página 03 de 03

3
4
5
6

1 CARTA AO EDITOR DO ARTIGO 1

2
3



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

State University of Londrina

Health Sciences Center

Department of Pathology, Clinical Analysis and Toxicology

4
5
6
7

8 January 18, 2019.

9

10 Editors-in-Chief of Cadernos de Saúde Pública

11

12 We are submitting an original contribution with the title “**CASCADE OF CARE**
13 **FOR PEOPLE LIVING WITH HIV INFECTION IN SOUTHERN BRAZIL: RESULTS**
14 **FROM A PUBLIC HEALTH NETWORK**” to the Cadernos de Saúde Pública.

15 Data about progression of HIV/AIDS epidemic are constantly published,
16 available at the level of the federation Brazilian units, and they provide important
17 tools for decisions and programming of health activities. However, specific local
18 situations, especially the data from cascade of care of people living with HIV infection
19 (PLHIV) in our region of Paraná State, Southern Brazil, are scarce. To address this
20 issue, we aimed to evaluate the rates of retention in care, on combination
21 antiretroviral therapy (cART), and suppressed HIV viral load in a cohort of PLHIV
22 attended at the public health network in 116 municipalities of Paraná State, Southern
23 Brazil. Data were obtained by consulting the System of Control of Laboratory Tests
24 (SISCEL), an online application developed by the Health Ministry of Brazil for
25 management of both CD4⁺ T cell count and HIV-1 viral load.

26 The manuscript has been submitted exclusively to the Cadernos de Saúde
27 Pública and the results presented have not been published elsewhere and that no
28 additional submission will be made elsewhere unless this manuscript is rejected. All
29 the authors and co-authors participated and contributed sufficiently in the research,
30 and all of them concur with the submission. The manuscript has been approved by
31 the responsible authorities where the work was carried out. The authors also concur

1 that, if accept, the manuscript shall not be published elsewhere in the same form in
2 either the same or any other language, without the consent of the Cadernos de
3 Saúde Pública.

4 There is no conflict of interest to declare. All the authors are not involved in the
5 publication process and have not a financial or other beneficial in the products or
6 concepts mentioned in a submitted manuscript.

7 Ingridt Hildegard Vogler, the first author and Edna Maria Vissoci Reiche, the
8 last author, declare that they will take responsibility for the data, the analysis and
9 interpretation, and the conduct of the research; that they had full access to all of the
10 data; and that had the right to publish any and all data, separate and apart from
11 attitudes of the sponsor.

12

13 Sincerely yours,

14

15 **Professor Dr. Edna Maria Vissoci Reiche**, Department of Pathology, Clinical
16 Analysis, and Toxicology, Health Sciences Center, University Hospital, State
17 University of Londrina, Av. Robert Koch 60, Vila Operária, CEP 86038-350, Londrina,
18 Paraná, Brazil; E-mail: reiche@sercomtel.com.br

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

1
2 COMUNICAÇÃO DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 1

3

Gmail - Fwd: Novo artigo (CSP_0097/18) <https://mail.google.com/mail/u/0/?ui=2&ik=b64c5f27c&never=gd-nf...>

 Ingrid Vogler <Ingrid.vogler@gmail.com>

Fwd: Novo artigo (CSP_0097/18)

relohe@sercomtel.com.br <reiche@sercomtel.com.br> 19 de janeiro de 2018 22:43
Para: Ingrid Vogler <Ingrid.vogler@gmail.com>

— Mensagem original —

Assunto:Novo artigo (CSP_0097/18)
Data:19-01-2018 22:38
De:Cadernos de Saude Publica <cadernos@focruz.br>
Para:reiche@sercomtel.com.br

Prezado(a) Dr(a). Edna Maria Vissoci Reiche:

Confirmamos a submissão do seu artigo "Cascade of care for people living with HIV infection in Southern Brazil: results from a public health network" (CSP_0097/18) para Cadernos de Saúde Pública. Agora será possível acompanhar o progresso de seu manuscrito dentro do processo editorial, bastando clicar no link "Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos", localizado em nossa página <http://www.ensp.focruz.br/csp>.

Em caso de dúvidas, envie suas questões através do nosso sistema, utilizando sempre o ID do manuscrito informado acima. Agradecemos por considerar nossa revista para a submissão de seu trabalho.

Atenciosamente,

Prof. Marília Sá Carvalho
Prof. Claudia Medina Coeli
Prof. Luciana Dias de Lima
Editoras

 **Cadernos de Saúde Pública / Reports in Public Health**
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
Fundação Oswaldo Cruz
Rua Leopoldo Bulhões 1480
Rio de Janeiro, RJ 21041-210, Brasil
Tel: +55 (21) 2598-2511, 2508 / Fax: +55 (21) 2598-2737
cadernos@ensp.focruz.br
<http://www.ensp.focruz.br/csp>

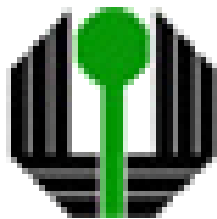
Prof. Dra. Edna Maria Vissoci Reiche
Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas
Centro de Ciências de Saúde
Laboratório de Análises Clínicas
Setores de Imunologia Clínica e Diagnóstico Molecular

Hospital Universitário da UNL
Universidade Estadual de Londrina
Londrina, Paraná
Fone lab. +55-43-3371-2321
FAX. +55-43-3371-2619

1 de 1 23/01/2018 07:06

4
5
6
7

1
2 CARTA AO EDITOR DO ARTIGO 2



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

3
4
5
6
7

State University of Londrina
Health Sciences Center
Department of Pathology, Clinical Analysis and Toxicology

8 December 03, 2017.

9

10 To the Editor-in Chief of
11 Brazilian Journal of Infectious Diseases

12

13 We are submitting an original contribution with the title **“Effectiveness of**
14 **antiretroviral therapy, sociodemographic and clinical characteristics of people**
15 **living with HIV/AIDS according to the municipality size”** to the Brazilian Journal
16 of Infectious Diseases.

17 Data about progression of HIV/AIDS epidemic are constantly published,
18 available at the level of the federation Brazilian units, and they provide important
19 tools for decisions and programming of health activities. However, specific local
20 situations, especially about the situation of HIV-1 epidemic in municipalities of
21 different sizes are scarce. Therefore, the aims of the present study were to describe
22 the effectiveness of the response to cART from the perspective of the laboratory
23 monitoring of HIV-1 infection, such as CD4⁺ T cell count and HIV-1 viral load, as well
24 as the sociodemographic and clinical characteristics of the people living with
25 HIV/AIDS in small, medium and large sized cities of Paraná state, Southern Brazil.

26 The laboratory biomarkers were assayed at the University Hospital of
27 Londrina, Paraná State, Brazil, a reference laboratory of the Health Ministry of Brazil
28 for management of both CD4 and HIV-1 viral load of patients from North of Paraná
29 State.

30 The manuscript has been submitted exclusively to the Brazilian Journal of
31 Infectious Diseases and the results presented have not been published elsewhere

1 and that no additional submission will be made elsewhere unless this manuscript is
2 rejected. All the authors and co-authors participated and contributed sufficiently in the
3 research, and all of them concur with the submission. The manuscript has been
4 approved by the responsible authorities where the work was carried out. The authors
5 also concur that, if accept, the manuscript shall not be published elsewhere in the
6 same form in either the same or any other language, without the consent of the
7 Brazilian Journal of Infectious Diseases.

8 There is no conflict of interest to declare. All the authors are not involved in the
9 publication process and have not a financial or other beneficial in the products or
10 concepts mentioned in a submitted manuscript.

11 Ingridt Hildegard Vogler, the first author and Edna Maria Vissoci Reiche, the
12 last author, declare that they will take responsibility for the data, the analysis and
13 interpretation, and the conduct of the research; that they had full access to all of the
14 data; and that had the right to publish any and all data, separate and apart from
15 attitudes of the sponsor.

16
17 Sincerely yours,

18
19 **Professor Dr. Edna Maria Vissoci Reiche**, Department of Pathology, Clinical
20 Analysis, and Toxicology, Health Sciences Center, University Hospital, State
21 University of Londrina, Av. Robert Koch 60, Vila Operária, CEP 86038-350, Londrina,
22 Paraná, Brazil; E-mail: reiche@sercomtel.com.br

23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38

1
2 TERMO DE CONCORDÂNCIA – ARTIGO 2
3

4 **Author's Agreement**

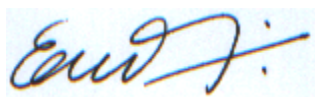
5
6 We are submitting an original contribution with the title **“Effectiveness of**
7 **antiretroviral therapy, sociodemographic and clinical characteristics of people**
8 **living with HIV/AIDS according to the municipality size”** to the Brazilian Journal of
9 Infectious Diseases.

10 The authors of this manuscript declare that the work described has not been published
11 previously, that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is
12 approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work
13 was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in
14 English or in any other language, including electronically without the written consent of the
15 copyright-holder.

16 There is no conflict of interest to declare. All the authors are not involved in the
17 publication process and have not a financial or other beneficial in the products or concepts
18 mentioned in a submitted manuscript.

19 Ingridt Hildegard Vogler, the first author and Edna Maria Vissoci Reiche, the last
20 author, declare that they will take responsibility for the data, the analysis and interpretation,
21 and the conduct of the research; that they had full access to all of the data; and that had the
22 right to publish any and all data, separate and apart from attitudes of the sponsor.

23 Sincerely yours,




24
25 **Professor Dr. Edna Maria Vissoci Reiche**, Department of Pathology, Clinical Analysis, and
26 Toxicology, Health Sciences Center, University Hospital, State University of Londrina, Av.
27 Robert Koch 60, Vila Operária, CEP 86038-350, Londrina, Paraná, Brazil; E-mail:
28 reiche@sercomtel.com.br

1 9.7 COMUNICAÇÃO DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 2

2

Gmail - Fwd: Successfully received: submission Effectiveness of antire... <https://mail.google.com/mail/u/0/?ui=2&ik=b64e5f1270&jsver=qd-nl...>

 **Ingrid Vogler** <Ingrid.vogler@gmail.com>

Fwd: Successfully received: submission Effectiveness of antiretroviral therapy, sociodemographic and clinical characteristics of people living with HIV/AIDS according to the municipality size for Brazilian Journal of Infectious Diseases

relohe@sercomtel.com.br <relohe@sercomtel.com.br> 22 de janeiro de 2018 15:44
 Para: Ingrid Vogler <Ingrid.vogler@gmail.com>

— Mensagem original —

Assunto:Successfully received: submission Effectiveness of antiretroviral therapy, sociodemographic and clinical characteristics of people living with HIV/AIDS according to the municipality size for Brazilian Journal of Infectious Diseases
Data:04-12-2017 14:54
De:Brazilian Journal of Infectious Diseases <Evisesupport@elsevier.com>
Para:relohe@sercomtel.com.br
Responder para:bjid@elsevier.com

This message was sent automatically. Please do not reply.

Ref: BJID_2017_899
 Title: Effectiveness of antiretroviral therapy, sociodemographic and clinical characteristics of people living with HIV/AIDS according to the municipality size
 Journal: Brazilian Journal of Infectious Diseases

Dear Dr. Reiche,

Thank you for submitting your manuscript for consideration for publication in Brazilian Journal of Infectious Diseases . Your submission was received in good order.

To track the status of your manuscript, please log into EVISE® at: <http://www.elsevier.com/elsevier/faces/pages/navigation/NavController.jspx?JRNLCR=BJID> and locate your submission under the header 'My Submissions with Journal' on your 'My Author Tasks' view.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Brazilian Journal of Infectious Diseases

Have questions or need assistance?
 For further assistance, please visit our [Customer Support](#) site. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about EVISE® via interactive tutorials. You can also talk 24/5 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

Copyright © 2017 Elsevier B.V. | [Privacy Policy](#)

Elsevier B.V., Radanweg 29, 1043 NX Amsterdam, The Netherlands, Reg. No. 33156677.

--
 Prof. Dra. Edna Maria Viswoci Reiche
 Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas
 Centro de Ciências da Saúde
 Laboratório de Análises Clínicas
 Setores de Imunologia Clínica e Diagnóstico Molecular

1 de 2 23/01/2018 07:03

3

1
2 CARTA AO EDITOR DO ARTIGO 3



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

3
4
5
6
7

State University of Londrina
Health Sciences Center
Department of Pathology, Clinical Analysis and Toxicology

8 January 18, 2019.

9

10 To the Editor-in Chief of
11 Cadernos de Saúde Pública

12

13 We are submitting an original contribution with the title **“SAFETY OF**
14 **MONITORING THE ANTIRETROVIRAL THERAPY RESPONSE IN HIV-1**
15 **INFECTION USING CD4 T CELL COUNT AT LONG-TERM INTERVALS”** to the
16 Cadernos de Saúde Pública.

17 Recent study suggests that CD4-based failure criteria combined with viral load
18 monitoring may trigger worse switch decisions than viral load monitoring alone and
19 that CD4 T cell count monitoring may lead to inappropriate delayed therapy switches
20 for patients with HIV-1 drug resistance. However, at laboratorial practice, we
21 observed a resistance from clinicians and patients to accept this recommendation.
22 Therefore, we carried out this study to evaluate the CD4⁺ T cell count in monitoring
23 1,906 HIV-1-infected patients on cART during four-year follow-up, according to their
24 virological response.

25 The laboratory biomarkers were assayed at the University Hospital of
26 Londrina, Paraná State, Brazil, a reference laboratory of the Health Ministry of Brazil
27 for management of both CD4 and HIV-1 viral load of patients from North of Paraná
28 State.

29 The manuscript has been submitted exclusively to the Cadernos de Saúde
30 Pública and the results presented have not been published elsewhere and that no
31 additional submission will be made elsewhere unless this manuscript is rejected. All

1 the authors and co-authors participated and contributed sufficiently in the research,
2 and all of them concur with the submission. The manuscript has been approved by
3 the responsible authorities where the work was carried out. The authors also concur
4 that, if accept, the manuscript shall not be published elsewhere in the same form in
5 either the same or any other language, without the consent of the Cadernos de
6 Saúde Pública.

7 There is no conflict of interest to declare. All the authors are not involved in the
8 publication process and have not a financial or other beneficial in the products or
9 concepts mentioned in a submitted manuscript.

10 Ingridt Hildegard Vogler, the first author and Edna Maria Vissoci Reiche, the last
11 author, declare that they will take responsibility for the data, the analysis and
12 interpretation, and the conduct of the research; that they had full access to all of the
13 data; and that had the right to publish any and all data, separate and apart from
14 attitudes of the sponsor.

15

16 Sincerely yours,

17

18 **Professor Dr. Edna Maria Vissoci Reiche**, Department of Pathology, Clinical
19 Analysis, and Toxicology, Health Sciences Center, University Hospital, State
20 University of Londrina, Av. Robert Koch 60, Vila Operária, CEP 86038-350, Londrina,
21 Paraná, Brazil; E-mail: reiche@sercomtel.com.br

22

23

1 COMUNICAÇÃO DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 3

2

Gmail - Fwd: Novo artigo (CSP_0096/18) <https://mail.google.com/mail/u/0/?ui=2&ik=b64c5f127c&jver=qd-nL>

 Ingrid Vogler <Ingrid.vogler@gmail.com>

Fwd: Novo artigo (CSP_0096/18)

relohe@sercomtel.com.br <relohe@sercomtel.com.br> 19 de janeiro de 2018 22:43
 Para: Ingrid Vogler <Ingrid.vogler@gmail.com>

— Mensagem original —

Assunto: Novo artigo (CSP_0096/18)
Data: 19-01-2018 22:33
De: Cadernos de Saude Publica <cadernos@fiocruz.br>
Para: relohe@sercomtel.com.br

Prezado(a) Dr(a). Edna Maria Vissoci Reiche:

Confirmamos a submissão do seu artigo "Safety of monitoring the antiretroviral therapy response in HIV-1 infection using CD4+ T cell count at long-term intervals" (CSP_0096/18) para Cadernos de Saúde Pública. Agora será possível acompanhar o progresso de seu manuscrito dentro do processo editorial, bastando clicar no link "Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos", localizado em nossa página <http://www.ensp.fiocruz.br/csp>.

Em caso de dúvidas, envie suas questões através do nosso sistema, utilizando sempre o ID do manuscrito informado acima. Agradecemos por considerar nossa revista para a submissão de seu trabalho.

Atenciosamente,

Prof. Marília Sá Carvalho
 Prof. Claudia Medina Coeli
 Prof. Luciana Dias de Lima
 Editoras

 **Cadernos de Saúde Pública / Reports in Public Health**
 Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
 Fundação Oswaldo Cruz
 Rua Leopoldo Bulhões 1480
 Rio de Janeiro, RJ 21041-210, Brasil
 Tel: +55 (21) 2598-2511, 2508 / Fax: +55 (21) 2598-2737
 cadernos@ensp.fiocruz.br
<http://www.ensp.fiocruz.br/csp>

--
 Prof. Dra. Edna Maria Vissoci Reiche
 Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas
 Centro de Ciências da Saúde
 Laboratório de Análises Clínicas
 Setores de Imunologia Clínica e Diagnóstico Molecular

Hospital Universitário da UML
 Universidade Estadual de Londrina
 Londrina, Paraná
 Fone Lab. +55-43-3371-2321
 FAX. +55-43-3371-2619

1 de 1 23/01/2018 07:05

3