

“Infeção VIH/SIDA: Diagnóstico Precoce. Sim! E Tratamento Precoce?...” “HIV/AIDS Infection: Early diagnosis. Yes! And what about early treatment?”

José M. D. Poças

Diretor do SDI do CHS HSB Setúbal)

(Texto da Comunicação a realizar no IV Curso de Atualização na Terapêutica da Infeção por VIH e Hepatites, nos dias 25 e 26 de Outubro de 2013 no Estoril, Portugal)

Recebido para publicação a 20.03.14

Aceite para publicação a 29.09.13

Resumo

Após uma introdução onde é abordada, de uma forma necessariamente sintética, a problemática atual da epidemiologia e do tratamento da infeção por VIH/SIDA, com especial enfoque nalguns estudos de natureza fármaco-económica, faz-se seguidamente o desenvolvimento dos dois principais temas que se pretendem ver abordados neste artigo: O diagnóstico e o tratamento precoces.

Se é verdade que relativamente ao primeiro, não há muitas divergências a registar, no que concerne ao segundo, não existe tanta unanimidade. Com efeito, no que toca ao diagnóstico precoce, a grande questão é a de ter que se proceder à preparação dos profissionais e das instituições para passarmos a atender um número muito superior de infetados num espaço de tempo relativamente curto (calcula-se que, para a realidade portuguesa, possam existir cerca de mais 1/3 de doentes relativamente ao nº total daqueles que já são conhecidos, ou seja, entre 10 a 15.000 novas pessoas infetadas pelo vírus VIH, perfazendo, no computo geral, aproximadamente, 40 a 50.000 portadores em todo o país). No que concerne ao tratamento precoce, contudo, as questões que se levantam são bastante mais complexas e polémicas, situando-se essencialmente em três níveis: As suas implicações na dinâmica epidemiológica no âmbito comunitário (à escala regional e planetária), e as repercussões a longo prazo, quer no domínio económico-financeiro, quer no da saúde e, por fim, no prognóstico funcional e vital de cada um dos portadores da infeção que inicie precocemente a TARV, eventualmente, logo após a respetiva confirmação serológica.

Palavras chave: Diagnóstico Precoce, Tratamento Precoce, VIH/SIDA, “test and treat”

Abstract

After an introduction where, in a necessarily summarized way, the current problems of the epidemiology and treatment of HIV/AIDS infection are discussed with special focus in some studies of pharmaco-economic nature, the author presents the development of the two main themes that are supposed to be addressed in this review article: Early diagnosis and early treatment.

If it is true that for the former there are not many different opinions to be recorded, in relation to the latter, there is not such unanimity. Indeed, with regard to early diagnosis, the big issue will be the training of professionals and institutions enabling them to take care of a much larger number of persons infected within a relatively short time (it is estimated that in Portugal, there may be over a third of patients with regards to the total number of those who are already known, which means between 10 and 15.000 of new people infected with HIV, generally bringing a total of approximately 40 to 50.000 carriers throughout the country). With regard to early treatment, however, the questions that arise are much more complex and contentious, standing on three main levels: Its implications in the epidemiological dynamics at the community level (regional and global), and its repercussions in the long term, both in economic and financial fields and in health and, finally, the functional prognosis and life expectancy of each of the carriers of this infection that start early TARV, possibly after its respective serologic confirmation.

Key words: Early Diagnosis; Early Treatment; HIV/AIDS; Test and Treat

Siglas

ATVs: Antirretrovirais; BK: Bacilo de Koch; CD4: Linfocitos “T Helper”; CDC: “Centers for Disease Control” de Atlanta, EUA; CHS: Centro Hospitalar de Setúbal; CV: Carga Viral; CVL: “Community Viral Load”; DSTs: Doenças de Transmissão Sexual; ECDC: “European Center for Disease Control”; EFV: Efavirenz; EC: “Elite Controllers”; EUA: Estados Unidos da América do Norte; EV: Endovenosa; GB-V-C: Vírus da Hepatite GB-C; VHB: Vírus da Hepatite B; VHC: Vírus da Hepatite C; HDV: Vírus da Hepatite Delta; VIH: Vírus da Imunodeficiência humana adquirida; HTA: Hipertensão Arterial; HSB: Hospital de S. Bernardo; ICER: “Incremental Cost-Effectiveness Ratio”; IL: Interleucina 6; LTNP: “Long term non progressors”; NIH: “National Institute of Health”; OMS: Organização Mundial de Saúde; ONU: Organização das Nações Unidas; ONUSIDA: Comité de Luta Contra a SIDA da Organização da ONU; PCR: Proteína C Reativa; PrEP: Profilaxia pré-Exposição; PROMISE study: “Evaluating Strategies to Reduce Mother-to-Child Transmission of HIV Infection in Populations Using Formula Feeding study”; SIDA: Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida; SDI: Serviço de Doenças Infeciosas; SMART Study: “Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy Study”; START Study: “Strategic Timing of Antiretroviral Treatment Study”; TARV: Terapêutica Anti-retrovírica; VC: “Virological Controllers”;

Introdução

A infeção pelo VIH/SIDA evoluiu muito em todos os seus mais variados aspetos, sendo hoje, volvidos mais de trinta anos sobre a sua descoberta, classificada por todas as entidades como de natureza crónica, exigindo para tal ser encarada de uma forma inteiramente diversa da que teve inicialmente, pelo que se tornou fundamental a implementação de uma abordagem eminentemente holística, protagonizada por uma equipa com formação e composição de cariz multidisciplinar.¹⁻²

O extraordinário sucesso verificado até ao presente, sobretudo no que concerne à sua evolução clínica, tornou-se particularmente evidenciável através das taxas de sobrevivência apuradas, sendo cada vez mais patente que se aproximam progressivamente das da população seronegativa, sobretudo nos doentes que ainda não tenham tido complicações oportunistas “major” e nos consumidores não ativos de drogas por via EV (em especial nos que não estejam duplamente infetados por vírus hepatotrópicos- VHC, VHB, e VHD).³⁻⁵

As grandes ameaças ao sucesso alcançado são pois o diagnóstico tardio,⁶ o início da TARV em estádios avançados de imunossupressão,⁶ e as denominadas complicações de índole não oportunista e consideradas não diretamente relacionadas com a infeção pelo HIV/SIDA,⁷ mas antes dependentes, essencialmente, dos hábitos de vida,⁷ da toxicidade intrínseca da terapêutica,⁸ e do complexo e fisiológico processo de envelhecimento,⁹⁻²⁰ que se acompanham, por sua vez, pelos reconhecidos fenómenos da imunossenescência precoce,²¹⁻²² da imunoativação deletéria,²³⁻²⁵ e da instalação de um estado inflamatório sistémico incompletamente controlado pela TARV e evidenciados, entre outros marcadores séricos, pelos níveis de D-Dímeros, da PCR de alta sensibilidade e de IL-6.²⁶⁻³⁵

A par das medidas de saúde pública empreendidas, este notório impacto positivo ao nível epidemiológico, e sobretudo clínico, ficou a dever-se essencialmente à disponibilização de uma forma generalizada, nos denominados países desenvolvidos, da TARV, mau grado o seu elevado custo, o que conduziu a uma preocupação crescente e mais ou menos generalizada com os gastos financeiros inerentes,

situação agravada pela crise económica que surgiu no presente século e se acentuou e disseminou no decurso da sua segunda década, tendo levado a um incremento substancial da realização de estudos de teor fármaco-económico que abarcaram também outras doenças infecciosas, para além do VIH/SIDA.³⁶⁻⁴²

Diversas avaliações daquela natureza permitiram concluir que a TARV é, sem sombra de dúvida, não obstante a real magnitude dos dispêndios financeiros com os ARVs, uma das terapêuticas alguma vez colocadas ao serviço da Humanidade mais fármaco-economicamente custo-efetivas,⁴³ embora esta sua característica esteja muito dependente de diversos fatores, designadamente, do grau de adesão e de retenção dos doentes ao plano institucional estabelecido para os cuidados médicos,⁴⁴⁻⁴⁵ bem como de condicionantes de índole sociológica,⁴⁶ conceitos que foram sendo validados, quer no contexto Europeu, quer na América do Norte, com acentuada expressividade,⁴⁷⁻⁴⁹ mesmo no reconhecidamente difícil enquadramento do doente portador de infeção por estirpes multirresistentes.⁵⁰ Embora em Portugal, a realização deste tipo de estudos seja ainda algo incipiente,^{51,52} quer os colegas italianos,⁵³ quer os espanhóis⁵⁴ já realizaram uma análise das suas “guidelines” nacionais respetivas, existindo também, ao nível internacional mais global, uma avaliação prospetiva das possíveis implicações neste domínio das novas estratégias de “test and treat”,⁵⁵⁻⁵⁷ embora aqui ainda subsistam naturais reservas e os autores não tenham propriamente uma opinião unânime.

Um dos objetivos que foi perseguido ao longo do tempo, no sentido de tentar otimizar os resultados clínicos obtidos, para além de se garantir obviamente uma adequada eficácia virológica, foi o da facilitação da toma da TARV, recorrendo designadamente a uma melhor tolerabilidade dos fármacos, a um menor potencial de indução de interações medicamentosas, bem como de um número menor de tomas diárias e de comprimidos/toma, ao ponto de existirem, desde há alguns anos, regimes de comprimido único que se têm revelado muito úteis para estes fins, beneficiando já uma quantidade apreciável de doentes em muitos países afetados onde estão disponíveis, designadamente em Portugal, situação que se irá aprofundar a prazo com a introdução de outras co-formulações com idênticas características e abarcando maior diversidade de classes farmacológicas.

Esta mesma estratégia, tinha-se contudo iniciado há alguns anos atrás, com bastante êxito, no domínio da terapêutica antibacilar para a infeção por BK (com a co-formulação dos seus compostos mais ativos- isoniazida/rifampicina/pirazinamida/etambutol), tendo sido posteriormente estendida a diversas outras doenças crónicas de grande impacto epidemiológico (HTA, diabetes, etc.), fora pois do âmbito estrito das doenças de etiologia microbiana.⁵⁸

Vários outros estudos também oriundos de diversos autores e centros do sul da Europa, publicados posteriormente, dão-nos conta dos excelentes resultados obtidos, utilizando esta mesma estratégia, para o tratamento da infeção por VIH/SIDA, apresentando inclusive uma comparação favorável relativamente ao que se pode obter com a utilização dos mesmos compostos de forma fracionada,⁵⁹⁻⁶³ embora tenhamos que estar muito atentos aos aspetos ético-deontológicos que esta mesma terapêutica poderá levantar quando utilizada em “switch”.⁶⁴

Se bem que esta infeção seja por ora uma doença considerada incurável pelos meios terapêuticos presentemente disponíveis, a realidade é que se têm registado imensos e notáveis avanços provenientes de uma aturada investigação com perspetivas algo animadoras num futuro mais ou menos próximo.⁶⁵ Neste sentido, novas estratégias

se têm pensado e ensaiado, não só com o intuito de se poder obter eventualmente a denominada “cura esterilizante”,⁶⁵⁻⁷¹ ou pelo menos uma “cura funcional”, como que induzindo por meio de fármacos aquilo que já se sabe acontecer naturalmente com uma minoria dos infetados (identificados através das siglas LTNP, VC, e EC).⁷²⁻⁷⁴

Este caminho verdadeiramente assinalável no contexto da história da medicina, num espaço de tempo relativamente reduzido de cerca de duas décadas, não nos deve contudo distrair quanto aos relativos insucessos com que inevitavelmente nos tenhamos que vir a futuramente deparar, sendo pois necessário estar muito atento e nunca deixar de ter sempre presente que, por vezes, nada substitui a chamada “prova do tempo”. A título de exemplo, o EFV, um dos ARVs mais utilizados e eficazes na prática clínica corrente, poderá estar eventualmente na base de quadros sub-clínicos de diminuição das capacidades cognitivas a prazo, em doentes infetados por VIH, ainda que assintomáticos,⁷⁵ o que a confirmar-se, poderia ajudar a explicar a constatação epidemiológica de que com a TARV, apesar dos quadros de síndrome demencial grave terem diminuído bastante, os restantes (de grau ligeiro e intermédio), um tanto ou quanto inesperadamente, registaram um incremento progressivo e sensível, não sendo tal atribuível apenas ao natural envelhecimento progressivo dos infetados.⁷⁶⁻⁷⁸

Diagnóstico Precoce

Tal como poderemos facilmente concluir através dos conhecimentos em que o estudo da História da Medicina é fértil, uma das principais armas para combater a generalidade das doenças é o diagnóstico precoce, conceito que se aplica com particular relevância e atualidade ao âmbito das doenças transmissíveis, onde assume lógicas e ainda maiores implicações epidemiológicas para a comunidade em geral, e não apenas diretamente para o próprio indivíduo afetado, tal como acontece em todas as restantes nosologias de etiologia não microbiana.

Tendo este conceito sido percecionado desde o início desta pandemia, não se traduziu, contudo, de imediato, como se poderia eventualmente antever, numa norma de atuação clínica consentânea com aqueles mesmos princípios, devido à constatação de três importantes obstáculos à sua aplicação, a saber:

O facto de se tratar de uma doença de natureza infecciosa e transmissível, mas associada a comportamentos, designadamente de índole sexual, infelizmente sujeitos a importante e generalizada estigmatização social, que poderia vir a eventualmente afastar os infetados dos profissionais e das instituições de saúde, exigindo portanto um cumprimento escrupuloso das normas éticas do segredo profissional, sem o que o seu consequente impacto epidemiológico poderia ser pois completamente oposto ao pretendido; ser uma infeção com as características de doença crónica, que se veio a verificar ter uma fase pré clínica assintomática longa, ao ponto de existirem milhões de infetados em todo o mundo quando os primeiros casos foram descritos, não sendo ainda passível de ser farmacologicamente curável ou sequer prevenível pela vacinação, por contraste com muitas outras; não existirem, de início, nem meios diagnósticos, mas sobretudo, medicamentos eficazes para o seu tratamento, e quando estes surgiram, terem provocado um aumento vertiginoso e muito acentuado dos gastos financeiros, ao ponto de apenas uma minoria dos infetados, à escala planetária, conseguirem ter a eles acesso.

Esta postura de aparente inércia da comunidade científica, dos profissionais de saúde, dos responsáveis pela definição das políticas

deste setor, e mesmo das associações representativas dos infetados e dos próprios doentes, de alguma forma ela própria, um tanto ou quanto preconceituosa também, só começou a inverter-se de forma consistente na segunda metade da presente década, quando o CDC emitiu novas normas, onde se preconizava a necessária generalização dos testes de diagnóstico, bem como, em vez da obtenção do prévio consentimento informado explícito por parte do cidadão, se optasse pelo denominado “opt out”,⁷⁹ (tal como já se tinha feito, por exemplo, relativamente à política de doação de órgãos), o que veio a ser posteriormente reconfirmado, primeiro pelo ECDC em 2012, e já em 2013, nas “guidelines”, quer do NIH, quer da OMS.

Mais recentemente, foi publicado um importante estudo de custo-efetividade,⁸⁰ onde os autores, utilizando o ICER, (um parâmetro fármaco-económico perfeitamente validado internacionalmente na atualidade), chamam a atenção para o relativo “conservadorismo” das normas emitidas uns anos antes pelo CDC já anteriormente referidas, concluindo que a frequência da realização do teste diagnóstico deve ser aferido, tanto em função da prevalência da infeção na comunidade, como dos fatores de risco individuais dos cidadãos, pelo que a sua realização periódica, tendo em consideração ambas as variáveis, deve ser efetuada, conforme as circunstâncias, entre 1 teste/trimestre e 1/trianual, em vez de 1/ano (abrangendo sobretudo os grupos de indivíduos classicamente considerados mais vulneráveis, designadamente, consumidores de drogas por via EV, homo-bisexuais, transexuais e os denominados trabalhadores do sexo).

Assume pois particular interesse, neste domínio, a facilidade conseguida no que se refere à realização prática dos testes de diagnóstico, com vista à sua mais eficaz generalização, sem quebra das fundamentais condições de confidencialidade na comunicação dos resultados, o que pode presentemente ser obtido através dos denominados “testes rápidos” (à semelhança pois dos que já existem desde há muitos anos para, por exemplo, o diagnóstico da gravidez), o que tem também um particular interesse nos grupos mais vulneráveis anteriormente referidos.⁸⁰⁻⁸¹

Esta possibilidade não deve, no entanto, tal como vem devidamente destacado nas “guidelines” do NIH, da OMS ou do ECDC, obviar à promoção do aconselhamento pré e pós teste, considerado tão fundamental desde sempre, pelas mesmas razões do mesmo possibilitar mais eficazmente a promoção adequada das políticas de saúde pública que compreendem a educação para a saúde, a denominada redução de danos colaterais, e, em particular, a sua contribuição decisiva para, em simultâneo, conseguirmos a alteração de comportamentos de risco, e a promoção da não discriminação, da adesão dos doentes ao seguimento clínico regular, e ainda da sua necessária retenção relativamente às instituições prestadoras dos cuidados médicos especializados que os mesmos irão necessitar durante o resto de toda a sua restante vida (que se pretende logicamente que venha a ser o mais longa possível).

Uma das mais importantes dificuldades com que a sociedade e os profissionais se deparam para a concretização daqueles objetivos enunciados, e que constituem também argumentos poderosos para prosseguirmos com a estratégia previamente definida, tem a ver com a elevada percentagem de cidadãos que, na comunidade, desconhecem o seu estado serológico, estimando-se que esta percentagem possa variar entre os cerca de 60% nos denominados países em vias de desenvolvimento, e os 25 a 35% nos países da América do Norte e da Europa Comunitária,^{79,81,83,84} tanto mais que se sabe que são precisamente estes os principais responsáveis pela transmissão da infeção na comunidade⁸², em particular os que se encon-

tram na fase seroconversão aguda^{82,85} ou nas fases mais avançadas da infecção (cuja percentagem(continua a ser, infelizmente, demasiado elevada, mesmo nos países denominados desenvolvidos, variando entre os 15 e os 43%).⁸³

Um outro fator negativo identificado, e que abrange igualmente o mesmo grupo de países, é o período que medeia entre o conhecimento do estado de seropositividade, e o acesso efetivo a uma consulta especializada, sendo referido poder ser superior a 6 meses em vários deles.⁸³

Em suma, a universalização da realização do teste de diagnóstico é hoje uma estratégia unanimemente incontestada, devendo constituir sempre um primeiro e fundamental passo para o cidadão estabelecer uma ligação privilegiada com os profissionais e as instituições prestadoras de cuidados de saúde, e ser a primeira condição para o acesso, igualmente fundamental, ao respetivo tratamento farmacológico com idêntico grau de abrangência.⁸⁶

Tratamento Precoce

As duas mais recentes “Guidelines” publicadas já este ano (NIH e OMS) fazem uma revisão exaustiva dos principais estudos que suportam presentemente a tendência evolutiva registada nos últimos anos, de se privilegiar o início cada vez mais precoce da TARV, sem que nenhuma assuma, inequivocamente, porém, que qualquer pessoa portadora do vírus, independentemente de estar ou não sintomática, de ter maior ou menor grau de imunocomprometimento e de uma CV mais ou menos elevada, a deve iniciar sempre em todas as circunstâncias.

Particularizando então um pouco melhor, ambas mantêm que só deve ser iniciada, se o médico estiver convencido da existência de um balanço positivo entre as supostas vantagens e as inerentes desvantagens, se o doente estiver preparado para tal, manifestando vontade genuína em cumprir com as necessárias regras de uma vigilância clínico-laboratorial periódica e rigorosa, e sempre depois da sua situação global de saúde (física, psicológica, social, etc.) ser avaliada por uma equipa pluridisciplinar de uma verdadeira forma holística, tal como já se tinha enfatizado na introdução e consta também do documento do ECDC de 2012.

Contudo, em sentido “aparentemente diverso”, também se afirma que não deverá haver nenhum doente, “à partida”, que possa ser excluído do acesso a essa mesma terapêutica, quer pelos valores dos CD4, quer da CV apenas, sendo os principais fatores decisivos a ter em conta os da índole já referida, no cumprimento do bom princípio da sua adequada individualização.

Neste capítulo, por questões de espaço e de coerência intrínseca da própria exposição em si mesma, não se abordará pois, a não ser telegraficamente, o polémico tema da utilização dos ARVs nas estratégias de PrEP, mas apenas em três outros domínios não menos importantes: O seu impacto na dinâmica epidemiológica populacional da infecção; o “timing” ideal para o inicio da TARV, no que se refere ao impacto previsível sobre a saúde individual do infetado; e a problemática da infecção aguda.

Neste sentido, o primeiro conceito que convém ter presente é o de CVL, que é determinante para se poder apreender o âmago dos estudos que já se fizeram ou que se perspectiva poderem ser realizados futuramente com vista à análise desta problemática, quer através dos modelos denominados de “ecológicos”, quer ainda por meio de modelos matemáticos computadorizados, nos quais se pretende efetuar a previsão da evolução epidemiológica da infecção numa dada

comunidade e num determinado espaço de tempo, com base num conjunto vasto e complexo de diversas variáveis (nº de infetados diagnosticados, % presumível de infetados ainda não identificados, grau de imunodeficiência na altura do diagnóstico e do início da terapêutica, peso relativo dos vários comportamentos / situações de risco reconhecidos nessa mesma comunidade, a sua pirâmide etária, a distribuição por sexos, a respetiva caracterização sociológica, a dinâmica evolutiva anterior conhecida, a prevalência e o tipo de resistências aos ARVs encontradas, a disponibilidade efetiva dos mesmos, etc.).^{87- 89}

Em 2012, a revista eletrónica “PLoS Medicine” publicou, sob os auspícios da Fundação Bill e Melinda Gates, uma brochura com um conjunto muito importante de artigos subordinados genericamente ao tema da investigação no impacto dos ARVs e da TARV, sobre a problemática das novas infecções por VIH ao nível populacional (tal como o ECDC o veio a fazer também nesse mesmo ano), em que os efeitos positivos previstos tinham por base aquilo que já se conhecia há vários anos acerca da sua reconhecida capacidade em produzir, quando convenientemente utilizada e monitorizada, uma redução muito marcada da transmissão vertical da mesma para menos de 1%, bem como daquilo que se passou a saber mais recentemente acerca da sua franca diminuição em casais serodiscordantes, em que se pode superar a cifra dos 95%⁹⁰⁻⁹⁵.

Sabendo-se pois que cerca de 40% das novas transmissões do VIH ocorrem então a partir de doentes portadores de infecção recente,⁹¹ e que a sua probabilidade é inversamente proporcional ao valor dos CD4 da pessoa infetante,^{90,92} e diretamente à respetiva CV (quer no sangue periférico, quer nos fluidos genitais),⁹⁰ não admira que fosse de supor, “a priori”, que a estratégia de “test and treat” pudesse ser encarada, pelo menos por alguns, como a verdadeira solução para o problema de fundo desta pandemia, tanto mais que é sabido que, em relação ao total de infetados de uma dada comunidade, existe uma percentagem importante que desconhece a sua situação de portadora desta infecção, dos que a conhecem, um número importante não teve ainda a oportunidade de ser avaliado por uma equipa especializada (ou não pretende, de moto próprio, sê-lo), dos que já estão a ser seguidos do ponto de vista clínico, bastantes não estão ainda a ser medicados, e destes, nem todos estão completamente suprimidos em termos virológicos (calculando-se que, por exemplo, na realidade dos EUA, em relação ao total dos cerca de 1.200.000 infetados estimados, apenas 20 a 45% tenham CV sérica negativa)^{93!} Os primeiros estudos que utilizaram modelos matemáticos computadorizados, como por exemplo o de Granich e colaboradores,⁹⁶ realizado nos finais da década precedente, e que se baseou na realidade Sul-Africana (um dos países com maior endemicidade ao nível mundial), produziu resultados “a priori” bastante entusiasmantes, mesmo ao nível fármaco-económico, para além do impacto extremamente favorável ao nível epidemiológico (com a previsão da possível “quase erradicação” da endemia no curto prazo de 10 anos), através da utilização massiva de uma estratégia de “test and treat”, resultados que, infelizmente, não foram completamente confirmados por outros estudos realizados posteriormente, em contraste como o que foi apurado para a transmissão no seio dos casais heterossexuais serodiscordantes, cuja eficácia é muito mais unanimemente aceite⁹⁷. Dois outros estudos,^{95,98} contudo, foram inclusive mais longe, concluindo que os bons resultados obtidos poderiam ser ainda mais expressivos se, à estratégia de “test and treat” generalizada, se associasse, quer a circuncisão masculina (que pode reduzir por si só, até 60% o potencial de transmissão heterossexual da infecção em

países de alta endemia),^{95,96} quer mesmo a PrEP⁹⁸, não sem que se anteviesse também, com alguma facilidade, que a aplicabilidade prática destas iniciativas não iria estar de modo algum isenta de muitas e grandes dificuldades logísticas.⁹⁴

As críticas que diversos autores (incluindo o próprio ECDC em 2012) fizeram a estes modelos, situam-se a diversos níveis, designadamente:

Não têm em conta o expectável e significativo aumento do nº e complexidade de casos de (multi)resistência aos diversos ARVs que iriam necessariamente emergir relativamente às moléculas que fazem presentemente parte do denominado armamentário terapêutico, com maior necessidade posterior de introdução de novos compostos com outros mecanismos de ação e/ou sem perfil de resistência cruzada com os já existentes, o que acarretaria logicamente, por sua vez, a prazo, maiores gastos financeiros do que os inicialmente previstos;⁹⁹⁻¹⁰¹ os diversos recursos necessários para garantir tal complexa logística não existem na grande maioria dos países, o que levanta imediatamente questões de diversa natureza, incluindo no domínio da ética¹⁰² e mesmo quanto ao seu impacto farmaco-económico;¹⁰³ torna a adesão dos doentes à TARV e a sua necessária retenção nas instituições responsáveis pelo respetivo seguimento clínico muito mais exigente e imprescindível;¹⁰⁴ o efeito seria muito mais notório se a instituição da TARV fosse muito precoce relativamente ao momento em que a pessoa infetante tivesse adquirido a infeção, o que também não é nada fácil de se concretizar de uma forma sistemática e generalizada,¹⁰⁵ sabendo-se também que nem todos os doentes, ao contrário do pretendido, mantêm níveis de adesão satisfatórios, quer à TARV, quer à utilização dos métodos de barreira que impedem a transmissão por via sexual, tanto do VIH, como de outras DSTs que podem coexistir e facilitá-la enormemente;¹⁰⁵ não existe uma concordância absoluta entre a CV no sangue periférico e nos fluidos genitais, assim como a ação antivírica dos diversos ARVs a estes dois níveis não é também uniforme;¹⁰⁶ nem todos os casais são, na prática das diversas comunidades, tão estáveis no seu relacionamento sexual como se idealizou no ensaio HPTN052 e em alguns daqueles mesmos modelos matemáticos;^{105,106} aquilo que se apurou como expectável extrapola o que se sabe acerca da transmissão nas relações heterossexuais quanto ao coito vaginal, mas tem-se a consciência que se corre o risco de isso não ser integralmente aplicável ao que ocorre nas relações entre homossexuais quanto ao coito anal (ECDC 2012).

Enfim, o mínimo que se pode dizer quanto a este aspeto, é que muito há ainda por saber, e os dados conhecidos aconselham prudência na sua interpretação, bem como na conceção e aplicação prática das possíveis estratégias imaginadas.

No que se refere agora à determinação do “timing” ideal para o início da TARV, poderíamos resumir antecipadamente que, no fundo, tudo está praticamente suspenso da conclusão e publicação do celeberrimo estudo START, designadamente para se poder saber com propriedade se é ou não inequivocamente vantajoso do ponto de vista clínico individual e fármaco-económico, tratar os infetados com mais de 500 CD4/mm³, ou mesmo os que tenham entre 350 e 500 CD4/mm³¹⁰⁷, (ECDC 2012, NIH e OMS 2013).

Vários outros estudos, contudo, tentaram responder a esta questão fundamental. É de referir, concretamente, alguns de natureza observacional que utilizaram a base de dados de um conjunto muito diversificado de doentes de vários centros e países incluídos noutros estudos previamente realizados, que abrangeram sobretudo os EUA e a Europa, mas também os classificados como em vias de

desenvolvimento (com baixo ou intermédio rendimento “per capita”), o que possibilitou assim reunir vários milhares de doentes, e concluir resumidamente o seguinte:^{97,108-116}

A mortalidade dos doentes é, em geral, mesmo a prazo, pelo menos ligeiramente, superior à da população em geral, não só nos que têm CD4/mm³ entre 350 e 500, e ainda nos que têm mais de 500 CD4/mm³, designadamente por questões ligadas a alguns hábitos de vida (por exemplo o consumo de tabaco, bastante mais prevalente). Se bem que o início da TARV nestes dois grupos concretos de doentes se tenha traduzido numa diminuição apreciável da mortalidade percentual observável, ela permanece contudo muito pequena em termos absolutos, o que levanta dúvidas pertinentes quanto à validade efetiva desta constatação como parâmetro reconhecido para definir estratégias concretas de âmbito mais alargado; a mortalidade é cerca de 4 vezes maior nos doentes com menos de 100 CD4/mm³, do que nos que apresentam valores com mais de 500 CD4/mm³, em especial durante os primeiros 6 meses a seguir ao início da TARV, mas aquele é, contudo, o grupo que percentualmente mais beneficia dela; os critérios para o início da TARV devem ser mais de natureza clínica individual do que epidemiológica, até por questões de ética civilizacional, uma vez que a distribuição de recursos ao nível planetário é muito desigual e a grande maioria vive literalmente de dádivas internacionais; as causas de morbi-mortalidade classificadas como não diretamente relacionadas com a infeção VIH/SIDA, têm um peso relativo cada vez mais importante, não sendo contudo, como se referiu na introdução, apenas explicáveis pelo progressivo envelhecimento desta população, mas são, porém, igualmente influenciadas favoravelmente pelo início da TARV; a toxicidade cumulativa associada intrinsecamente à TARV, é mais prevalente nos doentes que a iniciam mais precocemente podendo, a longo prazo, vir a traduzir-se na maior emergência eventual de complicações graves, incluindo neoplasias; os valores de CV e de CD4 são “surrogate markers” que só parcialmente se correlacionam com o risco de mortalidade, havendo a necessidade de estabelecer uma correlação mais fidedigna com a ponderação de outros de diversa natureza, como por exemplo, os que fazem a mensuração do grau de imunotivação, da imunossenescência ou do estado inflamatório sistémico já igualmente aludidos antes, bem como com os que se relacionam com a variabilidade genética (quer do hospedeiro, quer do próprio vírus),¹¹⁷⁻¹²⁰ ou ainda, por exemplo, com a co-infeção do vírus GBV-C.¹²¹

Um dos melhores exemplos de estudos observacionais que foram entretanto publicados, e que sumariza bem as dúvidas acima expostas, foi o que o do Grupo Cascade, segundo o qual se concluiu pela ausência de vantagem do início da TARV nos doentes com mais de 500 CD4/mm³, embora nos que apresentavam valores de CD4 entre 350 e 500 CD4/mm³, se tenha verificado que a estratégia era vantajosa, quer no que concerne à mortalidade, quer no que diz respeito aos eventos oportunistas definidores de SIDA^{122, 123} (tendo-se obtido, respetivamente, uma redução do risco relativo em 49 e 25%)¹²², embora subsistam ainda naturais dúvidas, dado que os ganhos em valor absoluto foram em si muito pequenos.¹²³

A terminar, quanto à questão da infeção aguda, colocam-se essencialmente dois tipos de problemas: Deve ou não iniciar-se a TARV; e se se decidir pelo seu início, ela deve ou não manter-se indefinidamente, sendo certo que este último dilema também se coloca no contexto da mulher grávida a quem a prescrição da TARV teve por base, exclusivamente, o fator da diminuição da probabilidade de haver transmissão vertical da infeção VIH, e não por questões da sua própria saúde individual, podendo especular-se se o que se concluiu

no estudo SMART não se poderá aqui aplicar também, sendo pois de aguardar a conclusão do estudo PROMISE (NCT01253538) (NIH 2013,¹²⁴).

Os motivos que favorecem teoricamente o seu início no contexto específico da infecção aguda são pois os seguintes: Aliviar a sintomatologia eventualmente acompanhante; tentar evitar a destruição do sistema imunológico de defesa que se inicia muito precocemente, sobretudo ao nível da mucosa do trato gastrointestinal; reduzir ou tentar impedir o estabelecimento dos reservatórios virais; reduzir a diversidade das “quasiespecies” do vírus; reduzir a transmissibilidade da mesma, dado que, como já se referiu, estes doentes têm um peso decisivo na dinâmica epidemiológica da infecção na comunidade.^{84,125,126}

Quanto aos possíveis inconvenientes, poderemos citar: Não se sabe durante quanto tempo iríamos assistir ao prolongamento dos efeitos benéficos verificados a curto prazo, receando-se que a adesão dos doentes a médio e longo prazo seja posta em causa, entre outras causas, pela verificação de queixas relacionadas com a toxicidade dos ARVs, e que conseqüentemente possam vir a emergir mais resistências a estes, e que ponham, por fim, em causa, o impacto a prazo da opção por esta estratégia terapêutica.^{84,125,126}

No que concerne à suspensão ou continuação da TARV uma vez esta iniciada, alguns autores defendem a sua possível descontinuação após cerca de 3 a 4 anos de toma ininterrupta, o que pode ser eventualmente suficiente para se obter a “denominada “cura funcional numa percentagem de casos,^{84,127} e a obtenção de um “setpoint” de CD4 suficientemente elevado e estável por um prazo de alguns anos, obviando pois à inerente toxicidade cumulativa.^{124,127} Contudo, as “guidelines” mais recentes do NIH desaconselham explicitamente a sua interrupção, até que existam mais dados que venham a apontar com mais segurança qual é na realidade a melhor estratégia perante este dilema.

Outros estudos de outra índole têm ainda sido também realizados, importando também dar aqui uma breve súmula dos seus resultados e conclusões. Assim, Paci e colaboradores,¹²⁸ descrevem um modelo matemático em que se aponta para uma “janela de oportunidade” para o início da TARV, com vista a uma preservação adequada da capacidade imunitária do infetado, bem como para minorar a dimensão dos reservatórios que se estabelecem precocemente a seguir à primoinfecção, de cerca de 3 semanas apenas, o que é por demais óbvio que se trata de algo com muito pouca hipótese de poder ter uma aplicabilidade tão generalizada, como teoricamente se poderia almejar. Num outro estudo, utilizando também um modelo matemático, Archin e colaboradores,¹²⁹ enfatizam igualmente que a precocidade da instituição da TARV é determinante para restringir o estabelecimento dos reservatórios, sem contudo os conseguir eliminar completamente. Por fim, referir que no estudo de Vinikoor e colaboradores,¹³⁰ evidenciou-se que, por muito precoce que seja a instituição da TARV, a imunoactivação deletéria estabelece-se sempre, pelo que, no seu conjunto, pode concluir-se que, apesar dos aspetos teoricamente atrativos, a realidade é que ainda está por provar a vantagem efetiva do início da TARV após a infecção aguda.

Conclusões

Os modelos matemáticos constituem hoje instrumentos fundamentais para se conceberem as melhores políticas a serem empreendidas para fazer face aos problemas de saúde, em especial no domínio da pandemia da infecção VIH, com imensas e reconhecidas implicações

nos domínios epidemiológico e fármaco-económico, embora no âmbito dos temas abordados neste artigo, ainda não seja possível ter obtido uma unanimidade no que concerne ao balanço entre as vantagens e os inconvenientes da implementação de uma estratégia universal de “test and treat”. Apesar de não se conhecerem ainda as conclusões do estudo START (e mesmo depois?...), é de antever que, com os medicamentos disponíveis presentemente, e com os que se preveem irem ser introduzidos na prática clínica corrente a curto e médio prazos, a infecção irá permanecer incurável, não sendo ainda possível determinar pois, com segurança, o momento exato da sua evolução clínica em que é indiscutível a vantagem do início da TARV, quer quanto às implicações na dinâmica epidemiológica da evolução desta infecção na comunidade, quer quanto às respetivas implicações clínicas no indivíduo infetado, sendo pois o conhecimento das conclusões do estudo START determinante.

Os ARVs foram, são e serão ainda, por longo tempo, o elemento fulcral na estratégia global de luta contra esta infecção, embora de modo algum a única. Por isso, é fundamental que a TARV permaneça acessível de uma forma generalizada e gratuita ao vasto conjunto dos cidadãos infetados, embora nem mesmo assim, infelizmente, se anteveja como facilmente concretizável o grande desígnio anunciado recentemente pela ONUSIDA: “Zero de novas infeções; Zero de Discriminação; e Zero de Mortes atribuíveis à infecção pelo VIH/SIDA”. ■

Bibliografia

1. Chu C., Selwyn P. An epidemic in evolution: The need for new models of HIV care in the chronic disease era. *J of Urban Health*. 2011; 88 (3): 556-566.
2. Zuniga J., Young B. Achieving improvements across the HIV treatment cascade: A clinical management algorithm based on IAPAC's entry into and retention in care and antiretroviral therapy adherence guidelines. *JIAAPAC*. 2013; 12 (1): 15-17.
3. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008 Jul 26: 372 (9635): 293-299.
4. Sighem A., Gras L., Reiss P., Brinkman K., Wolf F. on behalf of the ATHENA national observational cohort study. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS*. 2010; 24 (10): 1527-1535.
5. Nakagawa F., May M., Philips A. Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications. *Curr Op Inf Dis*. 2013 Feb; 26 (1): 17-25.
6. Shrobbree J., Campbell L., Ibrahim F., Hopkins P., Vizca M., Strachan S., et al. Late HIV diagnosis is a major risk factor for intense care unit admission in HIV-positive patients: a single center observational cohort study. *BMC Inf Dis*. 2013 Jan 19; 13 (23): 13-23.
7. The data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study group. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D study. *AIDS*. 2010; 24(10): 1537-1548.
8. Lucas S. Causes of death in the HAART era. *Curr Opin Infect Dis*. 2012 Feb; 25 (1): 36-41.
9. O'Keefe K., Scheer S., Chen M-J., Hughes A., Pipkin S. People fifty years or older now account for the majority of AIDS cases in S. Francisco, California, 2010. *AIDS Care*. 2013 Jan 15;
10. Efros R., Fletcher G., Gebo K., Halter J., Hazzard W., Horne F., et al. Workshop on HIV infection and aging: What is known and future research directions. *CID*. 2008 Aug 15; 47: 542-553.
11. High K., Brennan-Ing M., Clifford D., Cohen M., Currier J., Deeks S., et al. HIV and aging: State of knowledge and areas of critical need for research. A report to the NIH office of AIDS research by the HIV and aging Working Group. *JAIDS*. 2012 Jul 1; 60 (sup 1): S1-S18.

12. Bakanda C., Birungi J., Mwesigwa R., Ford N., Cooper C., Au-Yeung R., et al. Association of aging and survival in a large HIV-infected cohort on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2011; 25 (5): 701-705.
13. Guaraldi G., Orlando G., Zona S., Menozzi M., Carli F., Garlassi E., et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *CID*. 2011 Dec 1; 53 (11): 1120-1126.
14. Onen N., Overton T. A review of premature frailty in HIV-infected persons: Another manifestation of HIV-related accelerated aging. *Curr Aging Sc*. 2011; 4 (1): 33-41.
15. Capeau J. Premature aging and premature age-related comorbidities in HIV-infected patients: Facts and hypotheses. *CID*. 2011 Dec 1; 53: 1127-1129.
16. Fisher M., Cooper V. HIV and aging: premature aging or premature conclusions? *Curr Op Inf Dis*. 2012 Feb; 25(1): 1-3.
17. Rickabaugh T., Kilpatrick R., Hultin L., Hukltin P., Hausner M., Sugar C. et al. The dual impact of HIV-1 infection and aging on naive CD4+ T-cells: Additive and distinct patterns of impairment. *PLoS one*. 2011 Jan; 6 (1): e16459.
18. Ruiz M., Cefalu C. Frailty syndrome in patients with HIV infection. *Clin Ger*. 2011; 19 (2): 46-49.
19. Ianas V., Berg E., Mohler M., Wendel C., Klotz S. Antiretroviral therapy protects against frailty in HIV-1 infection. *JIA PAC*. 2013 Feb; 12: 62-66.
20. Mateen F., Mills E., Aging and HIV-Related cognitive loss. *JAMA*. 2012 Jul 25; 308 (4): 349-350.
21. Deeks S. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med*. 2011; 62: 141-155.
22. Ferrando-Martinez S., Ruiz-Mateos E., Romero-Sanchez M., Munoz-Fernandez M., Viciano P., Genebat M., et al. HIV infection-related premature immunosenescence: High Rates of immune exhaustion after short time of infection. *Curr HIV Res*. 2011; 9 (5): 1-6.
23. Papagno L., Spina C., Marchant A., Sallo M., Rufer N., Little S., et al. Immune activation and CD8+ T-cell differentiation towards senescence in HIV-1 infection. *PLoS Biology*. 2004 Feb; 2 (2): e0173.
24. Stein J., Hsue P. Inflammation, immune activation, and CVD risk in individuals with HIV infection. *JAMA*. 2012 Jul 25; 308 (4): 405-406.
25. Bukh A., Melchjorsen J., Offresen R., Jensen J., Toft L., Stovring H., et al. Endotoxemia is associated with altered innate and adaptive immune responses in untreated HIV-1 infected individuals. *PLoS one*. 2011 Jun; 6 (6): e21275.
26. Aberg J. Aging, inflammation, and HIV infection. *Top in Antiviral Med*. 2012 Aug/Sep; 20 (3): 101-105.
27. Dube M., Sattler F. Inflammation and complications of HIV disease. *JID*. 2010 Jun 15; 201: 1783-1785.
28. Duprez D., Neuhaus J., Kuller L., Tracy R., Belloso W., Wit S., et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PLoS one*. 2012 Sep; 7 (9): e44454.
29. Neuhaus J., Jacobs D., Baker J., Calmy A., Duprez D., Rosa A., et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *JID*. 2010 Jun 15; 201: 1788-1795.
30. Kuller L., Tracy R., Belloso W., Wit S., Drummond F., Lane C., et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Medicine*. 2008 Oct; 5 (1): e203.
31. Subramanian S., Tawakol A., Burdo T., Abbara S., Wei J., Vijayakumar J., et al. Arterial inflammation in patients with HIV. *JAMA*. 2012 Jul 25; 308 (4): 379-386.
32. Tien P., Choi A., Zolopa A., Benson C., Tracy R., Schertzer R., et al. Inflammation and mortality in HIV-infected adults: Analysis of the FRAM study Cohort. *JAIDS*. 2010; 55 (3): 316-322.
33. Hsue P., Scherzer R., Hunt P., Schnell A., Bolger A., Kalapus S., et al. Carotid intima-media thickness progression in HIV-infected adults occurs preferentially at the carotid bifurcation and is predicted by inflammation. *J Am Heart Assoc*. 2012 Apr 12; 1 (2): e001412.
34. Helleberg M., Kronborg G., Larsen C., Pedersen G., Pedersen C., Obel N., et al. CD4 decline is associated with increase risk of cardiovascular disease, cancer and death in virally suppressed HIV patients. *CID*. 2013; 57 (2): 314-321.
35. Keating S., Golu E., Nowicki M., Young M., Anastos K., Crystal H., et al. The effect of HIV infection and HAART on inflammatory biomarkers in a population based cohort of women. *AIDS*. 2011; 25 (15): 1823-1832.
36. Fonkwo P. Pricing infectious diseases> The economic and health implications of infectious diseases. *EMBO Reports*. 2008; 9: S13-S17.
37. Catala-Lopez F., Garcia-Altes A., Alvarez-Martin E., Morgant-Ginestar M. Evaluacion económica de intervenciones en enfermedades infecciosas en Espana: revision sistematica y analisis comparativo. *Rev Esp de Quimiot*. 2011; 24 (3): 143-150.
38. Pitman R., Melegaro A., Gelb D, Joseph C, Cooper D, Smith G, Gerard E. The burden of infectious diseases. Available in http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947366192
39. Kretzschmar M, Mangen MJJ, Pinheiro P, Jahn B, Fèvre EM, Longui S, et al. New methodology for estimating the burden of infectious diseases in Europe. *PLoS Med*. 2012 Apr; 9(4): e1001205.
40. Kroll M, Carpenters G, Wyman O. The economic and social impact of emerging infectious diseases: Mitigation through detection, research, and response. Available in http://www.healthcare.philips.com/main/shared/assets/documents/bioshield/ecoandsocialimpactofemerginginfectiousdisease_111208.pdf
41. Menzies N., Berruti A., Berzon R., Filler S., Ferris R., Ellerbrock T., et al. The cost of providing comprehensive HIV treatment in PEPFAR-supported programs. *AIDS*. 2011; 25 (14): 1753-1760.
42. Sloan C., Champenois K., Cholsy P., Losina S., Walensky R., Schackman B. et al. Newer drugs and earlier treatment : Impact on lifetime cost of care for HIV-infected adults. *AIDS*. 2012; 26 (1): 45-56.
43. Walensky P. Cost-effectiveness of HIV interventions: From cohort studies and clinical trials to policy. *Top in HIV Med*. 2009 Sep/Oct; 17 (4): 130-134.
44. Johnston S., Juday T., Seekine D., Espiridie D., Chu B-C. Association between prescription cost sharing and adherence to initial combination antiretroviral-nive patients with HIV. *J Manag Care Pharm*. 2012 Mar; 18 (2): 129-144.
45. Hirsch J., Gonzales M., Rosenquist A., Miller T, Gilmer T., Best B. Antiretroviral therapy adherence, medication use, and health care costs during 3 years of a community pharmacy medication therapy management program for medical beneficiaries with HIV/AIDS. *J Manag Care Pharm*. 2011 Apr; 17 (3): 213-223.
46. Gonzalo T., Goni M., Munoz-Fernandez M. Socio-economic impact of antiretroviral treatment in HIV patients. An economic review of cost savings after introduction of HAART. *AIDS Res*. 2009; 11: 79-90.
47. Sacchi P., Patruno S., Bruno R., Cima S., Previtali P., Franchini A., et al. Forecast model for evaluation of economic resources employed in the health care patients with HIV infection. *Clin Econ and Outc Res*. 2012; 4: 117-126.
48. Rizzardini G., Resselli U., Bofariti P., Porazzi E., Ricci E., Foglia E., et al. Cost of human immunodeficiency virus infection in Italy, 2007-2009: effective and expensive, are the new drugs worthwhile? *Clin Econom and Out Res*. 2012; 4: 245-252.
49. Farnham P., Gopalappa C., Sansom S., Hutchinson A., Brooks, J., Weidle P., et al. Update of lifetime costs of care and quality of life estimates for HIV-infected persons in the United States: Late versus early diagnosis and entry into care. *JAIDS*. 2013.
50. Harris M., Nosyk B., Harrigan R., Lima V., Cohen C., Montaner J. Cost-effectiveness of antiretroviral therapy for multidrug-resistant HIV: Past, present and future. *AIDS Res and Treat*. 2012: 2012: ID 595762 Available in <http://www.hindawi.com/journals/art/2012/595762/>
51. Perelman J., Alves J., Miranda A., Mateus C., Mansinho K., Antunes F., et al. Direct Treatment costs of HIV/AIDS in Portugal. *Rev Port Saude Pub.*, 2013 (in press)
52. Vera J., Aragão F., Guimarães M., Vaz J. Benefits of ART simplification

- on adherence, clinical and economic outcomes. *JIAS*. 2012; 15 (sup 4): 18064.
53. Colombo G., Colangeli V., Biagio A., Matteo S., Viscoli C., Viale P. Cost effectiveness analysis of initial HIV treatment under Italian guidelines. *Clin Econ and Out Res*. 2011; 3: 197-205.
 54. Grupo de trabajo de la Cohorte VACH. Impacto presupuestario del tratamiento antirretroviral: Reflexion desde las guias de GESIDA. *Gac Sanit*. 2012; 26 (6): 541-546.
 55. Nosyk B., Montaner J. The evolving landscape of economics of HIV treatment and prevention. *PLoS Med*. 2012 Feb; 9 (2): e1001174.
 56. Barnighausen T., Salomon J., Sangrujee N. HIV treatment as prevention: Issues in economic evaluation. *PLoS Med*. 2012 Jul; 9 (7): e1001263.
 57. Johnston K., Levy A., Lima V., Hogg R., Tyndall M., Gustafson P. et al. Expanding access to HAART: a cost-effective approach for treating and preventing HIV. *AIDS*. 2010 Jul 31; 24 (12): 1929-1935.
 58. Connor J., Ralter N., Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. *Bul WHO* 2004 Dec; 82 (12): 935-944.
 59. Marcotullio S., Andreoni M., Antinori A., Monforte A., Ferri G., Galli M., et al. The less drugs regimens therapy approach in HIV-1: an Italian expert panel perspective for the long-term management of HIV-1 infection. *New Microb*. 2012; 35: 259-277.
 60. Librea J., Arribas J., Dominguez P., Gatell J., Lozano F., Santosa J., et al. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. *AIDS*; 25 (14): 1683-1690.
 61. Homar F., Lozano V., Gomez J., Oyaguez I., Pareja A., Payeras A., et al. Cost analysis of HIV treatment and drug-related events when fixed-dose combinations of antiretrovirals (FDCs) are stopped, versus continuation with (FDCs). *Health Econ Rev*. 2012; 2: 16-27.
 62. Colombo G., Matteo S., Maggiolo F. Antiretroviral therapy in HIV-infected patients: a proposal to assess the economic value of single-tablet regimen. *Clin Econ and Out Res*. 2013; 5: 59-68.
 63. Perez-Valero I., Martin N., Valente S., Serna J., Mora M., Gaya F., et al. Naive patients receiving TDF/FTC-EFV as 2 pills are more likely to modify regimen components than patients receiving a TDF/FTC/EFV single pill. *J Int AIDS Soc*. 2010; 13 (Sup 4): P122.
 64. Carr A., Hoy J., Pozniak A. The ethics of switch/simplify in antiretroviral trials: Non-inferior or just inferior? *PLoS Med*. 2012 Jul; 9 (7): e1001240.
 65. Taylor B., Wilkin T., Shalev N., Hammer S., CROI 2013: Advances in antiretroviral therapy. *Antivir Ther*. 2013 Apr/May; 21 (2): 79-89.
 66. Lafaillade A. Eliminating the HIV reservoir. *Curr HIV AIDS Rep*. 2012; 9: 121-131.
 67. Remoli A., Marsili G., Battistini A., Sgarbanti M. The development of immune-modulating compounds to disrupt HIV latency. *Cytok & Gr Fact Rev*. 2012; 23: 150-172.
 68. Barton K., Burch B., Soriano/Sarabia N., Margolis D. Prospects for treatment of latent HIV. *Nature*. 2013 Jan; 93 (1): 46-56.
 69. Katlama C., Deeks S., Autran B., Martinez-Picado J., Lundgren L., Rouzioux C., et al. Barriers to cure for HIV: New ways to target and eradicate HIV-1 reservoirs. *Lancet*. 2013 Mar 29; 381 (9883): 2109-2117.
 70. Johnston R., Barre-Sinoussi F. Controversies in HIV cure research. *J Int AIDS Soc*. 2012; 15: 16.
 71. Vieira V., Soares M. The role of cytidine deaminases on innate immune responses against human viral infections. *Bio Med Res Int*. 2013; ID: 683095 Available in <http://dx.doi.org/10.1155/2013/683095>.
 72. Sabin C., Lundgren J. The natural history of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013; 8: 311-317.
 73. Gaarbo J., Hartling HJ, Gersloft J., Nielson S., Thirty years with HIV infection: nonprogressors is still puzzling: Lessons to be learned from controllers and long term nonprogressors. *AIDS Research and Treatment*, 2012; 2012: 161564.
 74. Fior J., Is a pacific Coexistence between virus and host the unexploited path that may lead to an HIV functional cure?, *Viruses*, 2013; 5: 753-757.
 75. Ciccarelli N., Fabbiani M., Gianbenedetto S., Fanti I., Balbonero E., Bracciale L., et al. Efavirenz associated with cognitive disorders in otherwise asymptomatic HIV-infected patients. *Neurology*. 2011 Apr; 76 (19): 1403-1409.
 76. Schouten J., Cinque P., Gisslen M., Reiss P., Portgies P. HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART era: a review. *AIDS*. 2011 Mar 13; 25 (5): 561-575.
 77. Simioni S., Cavassini M., Annoni J-M., Hirschel B., Pasquier R. HIV-associated disorders: A changing pattern. *Fut Neurol*. 2011 Jan; 6 (1): 81-95.
 78. Clifford D. HIV-associated neurocognitive disease continues in the antiretroviral era. *Top in HIV Med*. 2008 Jun-Jul; 16 (2): 94-98.
 79. Branson B., Handsfield H., Lampe M., Janssen R., Taylor A., Lyss S. et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR*. 2006 Sep 22; 55 (14): 1-17.
 80. Lucas A., Armbruster B. The cost-effectiveness of expanded HIV screening in the United States. *AIDS*. 2013; 27 (5): 795-801.
 81. Mavedzenge S., Baggaley R., Corbett E. A review of self testing for HIV: Research and policy priorities in a new era of HIV prevention. *CID*. 2013 July 1; 57: 126-138.
 82. Wilson D., Hoare A., Regan D., Law M. Importance of promoting HIV testing for preventing secondary transmissions: Modelling the Australian HIV epidemic among men who have sex with men. *Sexual Health*. 2009; 6: 19-33.
 83. Girardi E., Sabin C., Monforte A. Late diagnosis of HIV infection: Epidemiological features, consequences and strategies to encourage earlier diagnosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Sept; 46 (Suppl 1): S3-S8.
 84. Smith M., Rutstein S., Powers K., Fidler S., Miller W., Eron J. et al. The detection and management of early HIV infection: A clinical and public health emergency. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 July 1; 63 (Suppl 2): S187-S199.
 85. Cohen M., Gay C., Busch M., Hecht F. The detection of acute HIV infection. *JID*. 2010; 202 (Suppl 2): S270-S277.
 86. Sugarman J., Meyerhoff H. Implications of universal screening for HIV infection. *BMJ*. 2013; 346: 2957-2958.
 87. Castel A., Befus M., Willis S., Griffin A., West T., Hader S., et al. Use of the community viral load as a population-based biomarker of HIV burden. *AIDS*. 2012; 26 (3): 345-353.
 88. Miller W., Powers K., Smith M., Cohen M. Community viral load as a measure for assessment of HIV treatment as prevention. *Lancet Inf Dis*. 2013 May; 13: 459-464.
 89. Das M., Chu P., Santos G-M., Scheer S., Vittinghoff E., McFarland W., Colfax G. Decreases in community viral load are accompanied by reductions in new HIV infections on S. Francisco. *PLoS one*. 2010 Jun; 5 (6): e11068.
 90. Delva W., Eaton J., Meng F., Fraser C., White R., Vickerman P., et al. HIV treatment as prevention: Optimising the impact of expanded HIV treatment programs. *PLoS Med*. 2012 Jul; 9 (2): e1001258.
 91. Cohen M., Dye C., Fraser C., Miller W., Powers K., Williams B. HIV treatment as prevention: Debate and commentary. Will early infection compromise treatment-as-prevention strategies? *Plos Med*. 2012 Jul; 9 (7): e1001232.
 92. The HIV Modelling Consortium Treatment as Prevention Editorial Writing Group. *PLoS Med*. 2012 Jul; 9 (2): e1001259.
 93. Smith M., Powers K., Muessig K., Miller W., Cohen M. HIV treatment as prevention: The utility and limitations of ecological observation. *Plos Med*. 2012 Jul; 9 (2): e1001260.
 94. Wilson D. HIV treatment as prevention: Natural experiments highlight limits of antiretroviral treatment as HIV prevention. *PLoS Med*. 2012 Jul; 9 (2): e1001231.
 95. Bolly M-C. Masse B., Alsallaq R., Padian N., Eaton J., Vesga J., et al. HIV treatment as prevention: Considerations in the design, conduct,

- and analysis of cluster randomized controlled trials of combination HIV prevention. *PLoS Med.* 2012 Jul; 9 (2): e1001250.
96. Granich R., Gilks C., Dye C., Cock K., Williams B. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet.* 2009 Jan 3; 373 (9657): 48-57
 97. Cohen M., Chen Y., McCauley M., Gamble T., Hosseinipour M., Kumarasamy N. et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *NEJM.* 2011 Aug 11; 365 (6): 493-505.
 98. Cremin I., Alsallaq R., Dybul M., Piot P., Garnett G., Hallett T. The new role of antiretrovirals in combination HIV prevention: a mathematical modeling analysis. *AIDS.* 2013; 27 (3): 447-458.
 99. Sood N., Wagner Z., Jaycocks A., Drabo E., Vardavas R. Test and treat in Los Angeles: A mathematical model of the effects of test-and-treat for the population of men who have sex with men in Los Angeles county. *CID.* 2013 Jun 15; 56: 1789-1796.
 100. Wagner B., Blower S. Universal access to HIV treatment versus universal test and treat: Transmission, drug resistance & treatment costs. *PLoS Med.*, 2012 Jul; 7 (9): e41212.
 101. Jena A. Balancing disease eradication with emergence of multidrug-resistant HIV in test-and-treat policies. *CID.* 2013 Jun 15; 56: 1797-1799.
 102. Gallant J., Mehta S., Sugarman J. Universal antiretroviral therapy for HIV infection: Should US treatment guidelines be applied to resource-limited setting? *CID.* 2013 Sep; 57 (6): 884-887.
 103. Meyer-Rath G., Over M. HIV treatment as prevention: Modelling the cost of antiretroviral treatment. State of the art and future directions. *PLoS Med.* 2012 Jul; 9 (2): e1001247.
 104. Geng E., Hare B, Kahn J., Jain V., Nunnery T., Christopoulos K., et al. The effect of a universal antiretroviral therapy recommendation on HIV RNA levels among HIV-infected entering care with a CD4 count greater than 500/micL in a public health setting. *CID.* 2012 Dec 15; 55: 1690-1697.
 105. Supervie V. Les moyens de prevention a VIH a base d'antiretroviraux: Quel impact sur l'epidemie du VIH? *Med Sci.* 2013 Avr; 4 (29): 373-382.
 106. Cohen M., Muessing K., Smith M., Powers K., Kashuba A. Antiviral agents and HIV prevention: Controversies, conflicts and consensus. *AIDS.* 2012 Aug 24; 26 (13): 1585-1598.
 107. Babiker A., Emery S., Fatkenhsuer G., Gordin F., Grund B., Lundgren J., et al. Considerations in the rationale, design and methods of the strategic timing of antiretroviral treatment (START) study. *Clin Trials.* 2013; 10 (10): S5-S36.
 108. Kitahata M., Gange S., Abraham A., Merriman B., Saag M., Justice A., et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *NEJM.* 2009 Apr 30; 360 (18): 1815-1826.
 109. Study Group on Death Rates at High CD4 count in Antiretroviral Naive Patients. Death rates in HIV-positive antiretroviral-naive patients with CD4 count greater than 350 cells per micL in Europe and North America: a pooled cohort observational study. *Lancet.* 2010 July 31; 376 (9738): 340-345.
 110. The HIV-Causal Collaboration. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS.* 2010; 24 (1): 123-137.
 111. Yiannoutsos C., Johnson L., Boule A., Musick B., Gsponer T., Balestre E., et al. for the International epidemiologic databases to evaluate AIDS (IeDEA) Collaboration. Estimated mortality of adult HIV-infected patients starting treatment with antiretroviral therapy. *Sex Transm Infect.* 2012; 88: 33-43.
 112. When to Start Consortium. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet.* 2009 Apr 18; 373: 1352-1363.
 113. The HIV-CAUSAL Collaboration. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: An observational study. *AIM.* 2011 Apr 19; 154 (8): 509-515.
 114. Lundgren J. Wood R. Universal antiretroviral therapy for HIV infection? *CID.* 2013 Sep; 57 (6): 888-890.
 115. Lundgren J., Babiker A., Gordin F., Borges A., Neaton J. When to start antiretroviral therapy: the need for an evidence base during early HIV infection. *BMC Medicine.* 2013; 11: 148-158.
 116. Chao C., Leyden A., Xu L., Horberg A., Klein D., Towner J., et al. Exposure to antiretroviral therapy and risk of cancer in HIV-infected persons. *AIDS.* 2012 Nov 13; 26 (17): 2223-2231.
 117. Shama G. Kaur G. Mehra N. Genetic correlates influencing immunopathogenesis of HIV infection. *IJMR.* 2011 Dec; 134 (6): 749-768
 118. Michaud V. Bar-Magen T. Turgeon J. Flockhart D. Desta Z. Wainberg M. The dual role of pharmacogenetics in HIV treatment: Mutations and polymorphisms regulating antiretroviral drug resistance and disposition. *Pharmacol Rev.* 2012; 64: 803-833
 119. Coffin J. Ewanstrom R. HIV pathogenesis: Dynamics and genetics of viral populations and infected cells. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3: a012526
 120. Aouizerat B. Pearce C. Miaskowski C. The search for host genetic factors in HIV/AIDS pathogenesis in the post-genome era: Progress to date and new avenues for discovery. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2011; 8: 38-44
 121. Schwarze-Zander C. Blackard J. Rockstroch J. Role of GB virus C in modulating HIV disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012 May; 10 (5): 563-572
 122. Writing Committee for the CASCADE Collaboration. Timing of HAART initiation and Clinical Outcomes in human immunodeficiency virus. *Arch Int Med.* 2011 Sep 26; 171 (17): 1560-1569
 123. Kuritzkes D. HAART for HIV-1 infection: Zeroing in on when to start. *Arch Int Med.* 2011 Sep 26; 171 (17): 1569-1570.
 124. Hogan C., DeGruttola V., Sun X., Fiscus S., Del Rio C., Hare B., et al. The set point study (ACTG A5217): Effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. *JID* Jan 1; 2012; 205: 87-96.
 125. O'Brien M., Markowitz M., Should we treat acute HIV infection? *Curr HIV/AIDS Rep.*, 2012 Jun; 9 (2): 101-110.
 126. Stekler J., Wellman R., Holte S., Maenza J., Stevens C., Corey L. et al. Are there benefits to starting HAART during primary HIV infection? Conclusions from the Seattle primary infection Cohort vary by control group. *Int J STD AIDS*, 2012 Mar; 23 (3): 201-206.
 127. Saez-Cirion A., Bacchus C., Hocqueloux L., Avettand-Fenoel V., Girault I., Lecroux C., et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI study. *PLOS Pathogens* 2013 Mar; 9 (3), e1003211.
 128. Paci P., Martini F., Berrachi M., D'Offizi G., Castiglione F. Timely HAART initiation may pave the way for a better viral control. *BMC Inf Dis.* 2011; 11:56.
 129. Archin N., Vaidya N. Kuruc J., Liberty A., Wiegand A., Keraney M., et al. Immediate antiviral therapy appears to restrict resting CD4 cell HIV-1 infection without accelerating the decay in latent infection. *PNAS*, 2012 Jun 12; 109 (24), 9523-9528.
 130. Vinikoor M., Cope A., Gay C., Ferrari G., McGee K., Kuruc J., et al. Antiretroviral therapy initiated during acute HIV infection fails to prevent T-cell activation. *JAIDS* Apr 15; 62 (5): 505-508.