

Autor: Suheila Ahmed Patel

Afiliação: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Índice

Lista de siglas	3
Resumo	4
Abstract.....	4
Introdução.....	5
Métodos	6
Discussão.....	7
Conclusão	20
Bibliografia.....	21

Lista de siglas

ARV: Antirretrovirais

OMS: Organização Mundial da Saúde

PrEP: Profilaxia pré-exposição (*Pre-exposure prophylaxis*)

PEP: Profilaxia pós-exposição (*Post-exposure prophylaxis*)

SIDA: Síndrome de imunodeficiência adquirida

TAR: Terapêutica antirretroviral

TasP: Tratamento como Prevenção (*Treatment as Prevention*)

Resumo

As intervenções comportamentais, por si só, não têm resultado em declínios sustidos na incidência da infecção por VIH e ainda serão necessários alguns anos antes que uma vacina eficaz esteja disponível. Por isso crescente atenção tem sido focada sobre o impacto da TAR em retardar a epidemia global. No entanto, o otimismo sobre o fim da infecção por VIH deve ser conciliado pela realidade dos desafios logísticos no reforço dos sistemas de saúde nos países mais afetados e pelo balanço da TasP numa combinação de estratégias de prevenção. Há consideráveis desafios e questões que precisam ser abordadas antes da implementação desta estratégia de prevenção.

Abstract

Because behavioral interventions alone have not consistently resulted in durable declines in HIV incidence, and it will be more years before an efficacious HIV prevention vaccine is available, increasing attention has been focused on the impact of ART in slowing the global epidemic. However, optimism about ending AIDS needs to be tempered by the realities of the logistic challenges of strengthening health systems in countries most affected and by balancing TasP with overall combination prevention. There are considerable challenges and questions that need to be addressed before scaling up this prevention strategy.

Introdução

Desde o início da epidemia, aproximadamente 78 milhões de indivíduos foram infectados por VIH e cerca de 39 milhões de indivíduos morreram vítimas desta infeção. Globalmente, 35 milhões de indivíduos estavam infectados por VIH no final de 2013 e destes, aproximadamente 71% vivem na África Subsaariana.¹ Mais de trinta anos volvidos, o controlo da epidemia por VIH continua um desafio extraordinário apesar da disponibilidade de ferramentas de prevenção eficazes, onde se incluem estratégias comportamentais de redução de risco e intervenções biomédicas emergentes.² Atualmente reconhece-se que a carga viral é o maior fator de risco na transmissão de VIH.²⁻⁴ O uso apropriado da TAR suprime a replicação viral de forma mantida, obtendo, na maioria dos doentes tratados, cargas virais plasmáticas abaixo do limiar de deteção, desacelerando a progressão da doença para SIDA e a morte prematura.² O conceito de utilização da TAR como uma estratégia de prevenção de VIH não é nova,⁵ sendo prevenção da transmissão vertical um dos maiores sucessos do uso dos ARV, já que, em condições ideais, o acesso à TAR e a substituição alimentar (e/ou TAR durante a amamentação) pode, em países desenvolvidos e em desenvolvimento, reduzir esta forma de transmissão de aproximadamente 30% - 35% (sem intervenção) para 1% - 2% (com intervenção).⁶

Existem três áreas principais em estudo no uso de ARV na prevenção da infeção por VIH: a PrEP, a PEP e a TasP.⁷ A PrEP é uma estratégia de prevenção que preconiza a toma de ARV por indivíduos não infectados por VIH como forma de prevenção da aquisição da infeção.⁸ A PEP refere-se à utilização da TAR após uma exposição a VIH tendo em vista a prevenção de infeção no indivíduo exposto ao risco.⁹ A TasP é um termo usado para descrever um método de prevenção da infeção por VIH (independentemente da contagem de células CD4) que usa a TAR em indivíduos infectados por VIH para reduzir a probabilidade de transmissão de VIH.⁴

A TasP é uma abordagem que tem sido explorada como estratégia de prevenção após o estudo *HIV Prevention Trials Network (HPTN) 052*.⁶ Os resultados deste ensaio clínico randomizado forneceram evidência de benefício preventivo associado à TAR precoce, verificando-se uma redução de 96% da transmissão de VIH em comparação com o tratamento tardio.¹⁰

Esta revisão foca-se numa única estratégia biomédica, a TasP e tem como objetivo estudar o seu potencial e os desafios da sua implementação.

Métodos

Foi feita uma pesquisa na base de dados científica PubMed para identificar artigos relevantes sobre a TasP. Foram incluídos artigos publicados nos últimos cinco anos, em inglês e/ou português, usando os seguintes termos: “HIV”, “HIV infections”, “treatment as prevention”, “Tasp”, “HIV prevention”. Também foram pesquisadas as listas de referências dos artigos identificados por esta estratégia de pesquisa e foram selecionados os artigos mais relevantes.

Discussão

Notável progresso tem sido feito no esforço global para vencer a infecção por VIH, com introdução e acesso generalizado à TAR e às medidas de prevenção. A terapia combinada com ARV melhorou significativamente a morbidade e a mortalidade ligadas a SIDA, aumentando a esperança de vida dos indivíduos infetados por VIH.¹¹

Nos últimos anos a infecção por VIH transformou-se de uma doença incurável numa doença crónica. Esta mudança deve-se fundamentalmente ao enorme progresso na compreensão da patogénese e tratamento desta infecção. No entanto, uma questão ainda permanece em aberto: qual é o melhor momento para introduzir o tratamento. Achados de estudos observacionais do tratamento da infecção por VIH-1 apoiam o início precoce da TAR mas os dados de estudos randomizados são escassos.¹²

A contagem de células CD4 é o ponto de referência para início do tratamento em indivíduos infetados por VIH e recentemente tem-se verificado tendência para introduzir a TAR o mais precocemente possível. Para os doentes que iniciam TAR em fases tardias, com contagens muito baixas de células CD4, as probabilidades de sucesso são ainda mais baixas: numa análise conjunta de dados de vários países com recursos limitados, os doentes com contagem de células CD4 abaixo de 25 células/mm³ tinham um risco aumentado de morte em comparação aos doentes que iniciam o tratamento com contagens de CD4 acima de 50 células/μL. E aqueles que sobrevivem sofrem mais morbidade e utilizam mais recursos de saúde do que teria sido necessário. O início precoce da TAR requer diagnóstico precoce e acompanhamento regular até elegibilidade para tratamento. Apesar das campanhas em grande escala para promover o diagnóstico e o aumento do limiar de contagem de CD4 para permitir elegibilidade para TAR mais precoce, a apresentação tardia dos doentes continua a ser a norma.¹³ De acordo com as diretrizes mais recentes da Organização Mundial da Saúde (2013), a TAR deve ser iniciado quando a contagem de CD4 ≤ 500 células/μL¹⁴ e deve ser facultada, independentemente da contagem de CD4, a todas mulheres grávidas e a amamentar, indivíduos seropositivos em relações serodiscordantes, indivíduos com tuberculose e infecção por hepatite B e crianças com menos de cinco anos de idade.¹⁵

Estudos prospetivos de casais heterossexuais serodiscordantes no Uganda e na Tailândia demonstraram que a carga viral plasmática é um preditor independente do risco de transmissão e verificou-se ainda que a transmissão era rara em doentes com concentrações plasmáticas de ARN inferiores a 1500 cópias/mL.¹⁶ A TAR tem como efeito a redução da carga viral de VIH (agora aceite como um dos principais fatores da transmissão do VIH)¹⁷ no sangue e nas secreções genitais¹⁸ e proteção ou, eventualmente, a reconstrução do sistema imunológico. Isto

leva a uma redução da transmissão e decréscimo de mortalidade. A carga viral é medida antes do início da TAR, mas o seu valor principal é na monitorização da resposta ao mesmo. O objetivo imediato do tratamento é reduzir a replicação do vírus abaixo de um limiar no qual este não evolui e a resistência aos ARV não emerge. Esta concentração exata é desconhecida e por esta razão, o objetivo do tratamento é reduzir a carga viral para níveis indetetáveis que evitam a evolução do vírus e, portanto, a seleção de resistência aos medicamentos.¹⁹

Um número crescente de evidências demonstra que as abordagens preventivas baseadas em ARV têm o potencial de afetar a transmissão de VIH.²⁰ A transmissão sexual continua a ser fulcral para a disseminação desta infeção e o risco de transmissão durante uma relação desprotegida é influenciada por diversos fatores incluindo o tipo de prática sexual, estágio da infeção por VIH, carga viral plasmática do parceiro infetado e excreção viral no trato genital.¹⁶ Vários estudos observacionais relataram uma diminuição da aquisição de VIH-1 por parceiros sexuais de doentes que recebiam TAR. Estes resultados foram extrapolados para sugerir que a utilização da TAR precoce poderia reduzir a propagação do vírus na população. Alguns estudos ecológicos mostraram uma redução na incidência de novos casos de VIH-1 após o uso alargado da TAR.¹⁴ No entanto, a introdução precoce de TAR implica o aumento de custos do tratamento e provavelmente do número de efeitos secundários indesejáveis.²¹

A carga viral comunitária baixa obtida pela expansão da cobertura da TAR foi associada a diminuição do número de novos diagnósticos de VIH na Colômbia Britânica, Canadá.²² O resultado deste estudo mostrou que a expansão da TAR na Colômbia Britânica entre 1996 e 2012 estava associada a uma diminuição sustentada a nível populacional da morbidade e mortalidade relacionadas com VIH/SIDA, bem como diminuições concomitantes em novos diagnósticos e incidência de VIH. A ampliação da cobertura da TAR também foi associado ao aumento das taxas de adesão e das taxas de supressão viral, e diminuição das taxas de resistência do VIH. Estes resultados comprovam a eficácia e a sustentabilidade a longo prazo num cenário real da TAR como estratégia de prevenção, dentro de um ambiente rico em recursos com um sistema de saúde totalmente subsidiado.² No entanto, o financiamento reduzido para programas de infeção VIH-/SIDA, como resultado da crise económica global, ameaça a manutenção destes programas, pois muitos países africanos adiam a TAR até um declínio na contagem de CD4 de 200 células/mm³ devido aos recursos limitados,²³ e os sistemas de saúde nestas regiões com elevada incidência de VIH foram projetados para fornecer cuidados agudos e estão mal equipados para fornecer cuidados crónicos que são essenciais na abordagem desta infeção.²⁴

Em 2011,¹⁰ o *HIV Prevention Trials Network* (HPTN) 052, um ensaio clínico que comparou a TAR precoce *versus* TAR tardia em adultos infetados por VIH-1 com contagem de CD4 de

350-550 células/ μ L,¹² verificou uma redução de 96% (95% IC, 73% a 99%) no risco de transmissão de VIH para o parceiro não infetado e uma diminuição significativa do risco de progressão da doença clínica (particularmente da tuberculose extra-pulmonar) em comparação com os doentes que iniciaram o tratamento mais tarde.^{8,17} Atualmente, as orientações da OMS recomendam a introdução da TAR a todos os indivíduos infetados por VIH que permanecem em relações serologicamente discordantes²¹ independentemente do parceiro índice necessitar de TAR para a sua própria saúde.²⁵ O resultado deste ensaio forneceu a evidência mais convincente para a eficácia dos ARV na prevenção da infeção por VIH.¹⁵ Além disso, outro estudo randomizado realizado no Haiti concluiu que a progressão da doença por VIH-1 foi adiada e a sobrevivência prolongada quando a TAR foi introduzida com contagem de células CD4 de 200-350 células/ μ L em comparação com a introdução com contagens de CD4 inferiores a 200 células/ μ L.^{12,21} No entanto, numa avaliação mais recente da TasP em casais serodiscordantes na China, o tratamento do parceiro índice conferiu apenas uma redução de 26% (95% IC, 16% a 35%) na transmissão para o parceiro não infetado em comparação aos indivíduos que não receberam tratamento.^{10,26} Estes resultados indicam que os efeitos da TAR observados no ensaio HPTN 052 são improváveis de ser reproduzidos em cenários reais.¹⁰

Evidências que suportam a TasP têm sido esboçadas em diversos artigos²⁷ no entanto, a questão que permanece é se a eficácia da TAR na prevenção da transmissão a nível individual pode ser replicado a nível populacional.²⁵ Os ensaios clínicos randomizados são o *gold standard* para testar novas intervenções na área da saúde. No entanto, um ensaio sobre a TasP precisaria de randomização comunitária e não individual em que o resultado seria a incidência da infeção.²⁷ Idealmente, estudos independentes de prova de conceito para explorar o uso da TasP devem ser realizados em várias comunidades com diferentes características sociais, geográficas, demográficas e epidemiológicas.²⁷ As quatro estratégias chave subjacentes a este estudo seriam: a participação da comunidade, o diagnóstico de VIH, o fornecimento de TAR e monitorização e avaliação. Cada estratégia envolve desafios operacionais importantes que precisam ser atendidos.²⁷ Algum ceticismo permanece sobre a capacidade de implementar estratégias do tipo “*test and treat*”, particularmente em áreas de recursos limitados. Uma das principais preocupações é a dificuldade sentida em alcançar e manter a supressão viral com TAR a longo-prazo, o risco de surgimento de resistências que podem comprometer futuras opções de tratamento, bem como o surgimento de comportamentos de compensação de risco que pode contrapesar o potencial impacto positivo da TAR na transmissão.²⁸ E para além destas preocupações, podemos acrescentar a importância de garantir que seja estabelecida uma cadeia

confiável e sustentável de fornecimento de ARV, que as ferramentas para monitorizar o impacto da TasP tanto em indivíduos como na população estejam disponíveis e que os custos a curto e a longo prazo da utilização desta estratégia possam ser mantidos.²⁷

O objetivo clínico e de saúde pública é garantir que todos indivíduos infetados por VIH tenham conhecimento sobre o seu estado serológico, acesso aos cuidados de saúde, recebam tratamento e alcancem supressão viral mantida.¹ Em busca de otimizar o tratamento de VIH, a cascata de tratamento surge como um sistema capaz de monitorizar o número de indivíduos infetados por VIH que estão a receber cuidados médicos e o tratamento que necessitam.¹ Foi desenvolvido com o objetivo de reconhecer os vários passos necessários para que todos os indivíduos que necessitem de cuidados permaneçam vinculados aos mesmos – desde o diagnóstico até a supressão viral através da TAR.¹⁰

Reconhece-se que o diagnóstico da infeção por VIH é o primeiro passo e o mais importante na cascata de cuidados e por isso, tem havido um grande foco em programas de *HIV Counselling and Testing* que precisam ser sensíveis às necessidades dos doentes e devem ser avaliados periodicamente para comunicar novas políticas. Em áreas de alto risco de VIH está preconizado que os indivíduos sexualmente ativos devem ser testados anualmente.²⁹ A implementação de novas estratégias de diagnóstico de VIH e melhoria dos testes de rastreio atuais são extremamente importantes. Para que os testes de diagnóstico alcancem eficácia máxima, eles precisam ser oferecidos rotineiramente e quando um indivíduo infetado é identificado, a vinculação e a retenção aos cuidados deve ocorrer rapidamente e sem problemas.⁵

No entanto, devido à falta de acesso aos testes de diagnóstico, um em cada quatro indivíduos que iniciam a TAR em países de renda média a baixa têm contagens de CD4 <100 células/ μ L, refletindo o diagnóstico tardio e, portanto, um alto risco de SIDA e de morte relacionada com o VIH. A necessidade de garantir que os indivíduos infetados por VIH sejam submetidos ao diagnóstico mais precoce requer a ampliação tanto de testes de VIH clínicos como os de base comunitária. Até recentemente, o aconselhamento e o teste clínico voluntário era a modalidade diagnóstica principal em muitos países. Nos últimos anos, o teste porta-a-porta baseado no domicílio tem demonstrado um aumento do alcance dos serviços de diagnóstico na África Subsaariana.¹ O Projeto *Accept* (HPTN043), um ensaio comunitário randomizado, verificou que a participação da comunidade, os serviços móveis de diagnóstico e pós-teste resultam num aumento da procura de testes de diagnóstico em relação ao teste e aconselhamento clínico voluntário padrão.³⁰

Outra lacuna nesta estratégia é a dificuldade de encontrar e tratar os indivíduos em maior risco de transmissão, que podem ser os mais difíceis de alcançar. Esta limitação tem fundamentos científicos e sociais. Cientificamente, o teste de rotina de VIH não identifica os indivíduos com infecção aguda.³¹ Devido a barreiras financeiras, técnicas e logísticas para uso generalizado de testes de amplificação de ácidos nucleicos, os imunoenaios enzimáticos indiretos de terceira e quarta geração surgiram como uma forte alternativa. A sensibilidade dos testes para os isotipos de anticorpos de VIH que surgem mais cedo no curso da infecção (IgM e IgG), e no caso da quarta geração do antigénio p24, permitem uma deteção mais precoce da infecção com boa sensibilidade. No entanto, a disponibilidade limitada de imunoenaios enzimáticos de quarta geração em locais de limitados recursos e a baixa sensibilidade para a deteção da infecção antes da seroconversão limita sua utilidade em regiões com alta prevalência de infecção aguda por VIH.³² Tendo em vista a importância potencial dos indivíduos com infecção aguda para a disseminação do VIH, é necessário definir como objetivo prioritário a busca de meios acessíveis e sustentáveis para identificar infecções precoces. Socialmente, aqueles com maior probabilidade de transmitir VIH muitas vezes pertencem a um dos grupos mais estigmatizados na sociedade. Determinação política e novos recursos para investir nestes programas baseados na evidência, em populações-chave marginalizadas, são necessários para incentivar os indivíduos que estão em maior risco, na procura de testes de diagnóstico e na adesão à TAR no caso de infecção.³¹ O uso de testes rápidos de diagnóstico que fornecem um resultado inicial em menos de trinta minutos, potencialmente acelera a receção da informação, dos serviços e do sistema de suporte que os indivíduos necessitam. Este tipo de testes forneceram alguns resultados promissores em populações difíceis de alcançar.¹

A vinculação dos indivíduos com teste de diagnóstico positivo representa um desafio importante. Grandes atritos ocorrem entre cada etapa da cascata de tratamento – desde o diagnóstico e avaliação para o início da TAR à retenção em cuidados a longo prazo –¹⁰ e a perda de contato com os cuidados de saúde, especialmente em indivíduos assintomáticos no início da TAR ainda constitui uma barreira para o sucesso sustentado de programas de tratamento de VIH para o início de ARV.²⁹ Existem poucos dados sistemáticos na proporção de indivíduos que vivem com a infecção por VIH e estão vinculados aos cuidados de saúde. E uma vez vinculados, os achados não são consistentes quanto à retenção nos cuidados. De acordo com os dados de dezoito países, a retenção nos cuidados diminui ao longo do tempo, com taxas de retenção de 86% e 72% aos 12 e aos 60 meses, respetivamente.¹

O tratamento como estratégia de prevenção também parece ser comprometido pela falta de concordância universal sobre quando começar a TAR quer seja para a saúde individual, para evitar a transmissão de VIH ou para benefícios combinados. Confusão entre os doentes e os prestadores de cuidados de saúde sobre quando iniciar a TAR inevitavelmente agrava a fuga da cascata de tratamento devido a mensagem que a TAR não é urgente. Se o tratamento precoce não é visto como crucial, os testes de diagnóstico e a vinculação aos cuidados torna-se opcional e a retenção torna-se mais difícil.³¹ Uma vez que os doentes iniciam a TAR, o fornecimento de suporte para melhorar a adesão ao longo da vida necessita de programas dedicados. O insucesso do tratamento precisa ser detetado o mais cedo possível seguido de uma mudança adequada para o regime de segunda linha ou maior apoio à adesão. Abordar a infeção por VIH como uma condição crónica será um desafio e requer um repensar dos sistemas de saúde.²⁹

Como já foi referido anteriormente, o tratamento precoce em relação ao tardio resulta tanto em benefício clínico para o indivíduo e tem um enorme potencial benefício para a saúde pública ao retardar a disseminação da infeção. Estes dados provavelmente fornecem um novo nível de diálogo entre médico e doente. Além de enfatizar o benefício da adesão à medicação para o doente, os médicos poderiam ressaltar como a TAR tem o potencial de beneficiar outros em concomitância com outras práticas altruísticas, como o uso do preservativo. A TasP deve ter o potencial de diminuir o estigma e aumentar a realização de testes diagnósticos pois há maior incentivo para que as pessoas saibam o seu estado com a tranquilidade de saber que, se tratadas precocemente elas não são suscetíveis de infetar terceiros.²⁸

O desenvolvimento de estirpes resistentes aos ARV é uma das preocupações em situações em que o tratamento é iniciado em limiares elevados de contagem de células CD4, como no caso da TasP, uma vez que os doentes estarão em TAR por mais tempo, com aumento do potencial de adesão subótima. Alguns estudos têm demonstrado que a adesão é menor em indivíduos que iniciam o tratamento com contagens de CD4 mais elevadas. No entanto, os limitados dados disponíveis não sugerem um aumento do risco de resistência aos ARV com o tratamento precoce de VIH.²⁵ A adesão deve ser reforçada pois o cumprimento da medicação limita o aparecimento de resistências.

Comportamentos de adesão na TAR são críticos para a supressão viral eficaz e limitação do surgimento de estirpes resistentes de VIH (como já foi referido anteriormente) mas, abordagens para melhorar a adesão ainda estão pouco definidas. Organizações comunitárias têm usado grupos sociais, parceiros interessados e mensagens de texto por telemóvel como forma de reter

os doentes na cascata de tratamento. E apesar das várias intervenções propostas apenas o aconselhamento e as mensagens de texto por telemóvel demonstram utilidade em ensaios randomizados. Além disso, tratar um maior número de indivíduos assintomáticos requer esforços renovados para melhorar a adesão, incluindo a identificação de modelos de suporte aos indivíduos que nunca tiveram um episódio de doença.¹⁰

Existem preocupações e algumas evidências que sugerem que o aumento do acesso ao tratamento eficaz pode diminuir a vigilância para comportamentos de proteção, como o uso de preservativo, e a baixa adesão e comportamentos de risco estão altamente correlacionados. Assim, a promoção de intervenções de redução de risco comportamentais juntamente com o acesso à TAR e o apoio à adesão deve continuar a ser uma alta prioridade para a prevenção de VIH.¹⁸ É de notar que no estudo HPTN 052 a excelente adesão à TAR (> 95%), confirmada pela contagem de comprimidos, foi documentada em 79% dos pacientes no grupo do tratamento precoce e em 74% no grupo do tratamento tardio e a supressão viral foi elevada refletindo o sucesso de abordagens como aconselhamento intensivo individual para alcançar alta adesão e minimizar a probabilidade de aquisição de resistência aos medicamentos. Porém, a preocupação é que a adesão à TAR em condições reais, independentemente da região, pode ser muito inferior a alcançada no estudo HPTN 052. As razões para tais resultados incluem a falta de consciência de seropositividade e portanto, falha no início do tratamento dentre uma proporção substancial de pessoas infetadas por VIH; perda de seguimento de muitos indivíduos que iniciam tratamento; e não adesão à terapêutica. Estas realidades põem em causa os benefícios em saúde pública a longo prazo da TasP em grande escala e releva a necessidade urgente de resolver várias lacunas nos cuidados de VIH a fim de otimizar os resultados da TasP.⁶

A premissa de que a TAR pode diminuir a transmissão de VIH baseia-se na suposição de que o tratamento diminui a infeciosidade mas não aumenta os comportamentos sexuais de risco que potenciam a propagação contínua da epidemia. Como a infeção por VIH ainda é uma doença infecciosa com risco de vida, crescente preocupação tem sido expressa se o otimismo em torno do progresso médico no tratamento desta infeção pode ser mal interpretado ou aceite de forma a diminuir a adoção de comportamentos preventivos, tais como o uso do preservativo, que por sua vez podem contrabalançar o benefício do tratamento ou até mesmo levar a um aumento na transmissão.³³ É possível que, com o aumento do acesso à TAR os indivíduos infetados pelo VIH estejam mais propensos a envolver-se em comportamentos sexuais de risco aos quais se

refere como "desinibição comportamental" ou "compensação do risco" provocada pela diminuição da percepção do risco de transmissão de VIH.³⁴

Constatações de estudos publicados recentemente apoiam uma relação entre as crenças otimistas relacionadas com o tratamento e aumento do risco de VIH. No entanto, a falta de evidência de alta qualidade enfraquece as conclusões e impossibilita a elaboração de recomendações definitivas dirigidas a minimizar o impacto potencial do otimismo no tratamento sobre a transmissão de VIH. Averiguação mais cuidadosa da relação entre crenças otimistas relacionadas com o tratamento e o risco de transmissão de VIH é necessária.³³

Com base em estudos realizados em regiões desenvolvidas, os indivíduos que têm conhecimento da sua seropositividade tendem a diminuir os seus comportamentos sexuais de risco. No entanto, a maioria das coortes neste cenário eram constituídas por populações de alto risco. A dinâmica de transmissão sexual em locais onde a disseminação de VIH é predominantemente através de relações heterossexuais não foi estudada tão aprofundadamente. É plausível que o impacto da TAR em comportamentos sexuais de risco possa variar no mundo em desenvolvimento devido às dificuldades de acesso e manutenção de cuidados clínicos de longa duração, às diferenças de normas culturais, de género e de planeamento familiar.³⁴

Os estudos observacionais, até à data, sobre a estratégia "test and treat" confirmam os pressupostos que o acesso generalizado à TAR não é prejudicado pelo aumento de comportamentos sexuais de risco. No entanto, um subconjunto de participantes nos estudos sobre compensação de risco ainda estavam envolvidos em relações sexuais desprotegidas e portanto, o risco potencial de transmissão de VIH persiste. É importante que os programas de atendimento clínico de VIH continuem a enfatizar a prevenção comportamental mesmo após o início da terapia.³⁴

Apesar destes dados atuais, a observação contínua cuidadosa é necessária antes que possamos assumir com segurança que a expansão da TAR será sempre uma estratégia de sucesso a longo prazo para evitar a propagação de VIH.

Outra questão que deve ser abordada é o estigma e a discriminação em relação ao VIH que constituem obstáculos *major* a uma resposta eficaz à infeção por VIH em diferentes partes do mundo. Os programas anti-estigma são mais eficazes quando abordam simultaneamente fatores individuais, organizacionais e políticos que possibilitam o estigma e a discriminação. Evidências indicam que programas anti-estigma reduzem o isolamento social e melhoram a adesão à TAR. Tendo em consideração os efeitos sérios que a discriminação tem dentro dos cuidados de saúde em relação aos indivíduos infetados por VIH, maiores esforços são

necessários para reduzir atitudes e comportamentos estigmatizantes entre os profissionais de saúde. Esforços urgentes são necessários para rever os parâmetros nacionais legais e políticos na adesão dos princípios dos direitos humanos de forma a fornecer igualdade de acesso aos programas essenciais de VIH. Através da educação e sensibilização, as respostas devem abordar as causas do estigma e discriminação, incluindo os medos irracionais da infeção e o julgamento moral.¹

Outra preocupação são os efeitos adversos dos ARV pois, no momento, não é possível excluir a possibilidade de que o uso prolongado de alguns ARV tenha algum efeito sobre o risco de eventos clínicos graves. Mesmo pequenos aumentos no risco de eventos graves aparentemente raros tornam-se importantes no contexto de tratamento ao longo da vida e a extensão do aumento do risco absoluto de tais eventos poderá mesmo aumentar com a idade. O efeito de alguns inibidores da protease sobre o risco de enfarte agudo (EAM) do miocárdio foi identificado apenas alguns anos após a sua introdução e preocupações persistem sobre o aumento do risco de EAM em doentes com VIH a fazer abacavir e insuficiência renal em doentes a fazer tenofovir e atazanavir.³⁵ No estudo HPTN 052, a TAR precoce reduziu a incidência de eventos do estágio 2 e 3 da OMS; embora estes eventos não sejam fatais, eles podem levar a uma substancial morbidade mesmo em doentes com elevadas contagens de células CD4. Neste mesmo estudo, a dislipidemia e a lipodistrofia foram registrados com maior frequência em doentes pertencentes ao grupo de tratamento precoce.¹²

O entusiasmo de prevenções baseadas em ARV é contrabalançada pelo reconhecimento da necessidade de estratégias para suprir de forma eficiente estas novas opções de prevenção de custos elevados. Pode ser mais custo-eficaz em epidemias concentradas suprir estas estratégias preferencialmente aos indivíduos em maior risco de transmissão, como profissionais do sexo, homens que fazem sexo com homens ou indivíduos que injetam drogas se o benefício for comprovado em estudos. No entanto, na epidemia generalizada heterossexual na África Subsaariana, a maioria das transmissões ocorre fora destes grupos de risco facilmente identificados. Um grupo que tem sido identificado como de alta prioridade na prevenção do VIH-1 são os indivíduos não infetados em relações a longo prazo com os indivíduos seropositivos, ou seja, casais serodiscordantes estáveis. A proporção de relações estáveis serodiscordantes na África Austral varia de 10% a 20%.²³ Dados de estudos modelo demonstram enormes benefícios de prevenção na implementação destas estratégias especialmente em regiões com maior incidência da infeção por VIH. Acesso aos serviços de diagnóstico de VIH,

vinculação aos cuidados e serviços de tratamento serão necessários para reduzir as cargas virais individuais e a transmissão a terceiros, mas ainda há incerteza sobre as taxas de cobertura, de acesso e de cumprimento que serão necessárias para alcançar uma geração livre da SIDA de forma isolada ou em combinação com outras intervenções de prevenção. No entanto, alcançar altos níveis de diagnóstico de VIH e identificar os indivíduos com infeção aguda e precoce continua um desafio.¹⁵ Estratégias para identificar estes indivíduos de forma rápida e intervir cedo são fundamentais para manter a redução na transmissão de VIH e as vantagens alcançadas pela TasP.¹⁵

A TasP será extremamente dispendiosa, podendo levar a cortes nos programas de tratamento de VIH pois, provavelmente, necessitará de intervenções que não estão normalmente presentes em programas de TAR existentes.⁸ O custo destas intervenções devem ser contabilizados nas avaliações económicas desta estratégia.²⁹ Estudos modelo sugerem que a expansão da cobertura da TAR no contexto da TasP poderia ser eficaz na redução da transmissão a nível populacional, embora a relação custo-eficácia estimada desta estratégia seja controversa.⁶ A redução dos custos relacionados com a introdução precoce do tratamento não foi verificada apenas nos países industrializados, mas também nos países em desenvolvimento no continente africano, como a Uganda. Confiando em modelos matemáticos e observações socioeconómicas, foi provado que a introdução imediata da TAR independentemente da contagem de CD4 é vantajosa em termos financeiros.²¹ Um estudo feito usando um modelo de microssimulação da infeção, tratamento e transmissão de VIH conduziu uma análise com o objetivo de determinar se diferenças regionais na África do Sul e na Índia tinham efeito nos custos da TAR precoce *versus* TAR tardia e concluiu que a TAR precoce é custo-eficaz ao longo da vida com benefícios individuais, públicos e económicos.³⁶

Disto isto, embora ainda seja uma questão controversa se a TasP é uma estratégia custo-eficaz em relação a outras estratégias de prevenção em regiões endémicas da infeção por VIH, já existem, desde 2005, evidências claras do efeito preventivo da circuncisão médica masculina.¹⁰ Um artigo recente sobre a prevenção de VIH que avaliou os custos e benefícios da TAR e da circuncisão médica masculina no combate à epidemia de VIH, mostrou que na África do Sul o acesso à TAR, segundo as *guidelines* atuais de tratamento, combinada com alta cobertura de circuncisão médica masculina resultaria, aproximadamente, na mesma redução de incidência de VIH se a TAR fosse iniciada em todos indivíduos, imediatamente após o diagnóstico de VIH, com a ressalva que a primeira opção economizaria 5 bilhões de dólares durante o período entre 2009-2020. A circuncisão masculina médica era mais rentável do que a TAR ao evitar

infecções e a TAR fornecida imediatamente após o diagnóstico de VIH foi menos rentável. A abordagem mais custo-efetiva de prevenção seria expandir a circuncisão médica masculina e, em seguida, expandir o programa de TAR, mas o maior impacto sobre a mortalidade viria através do aumento da cobertura da circuncisão médica masculina e da TAR em conjunto.²⁹ No entanto, a prática da circuncisão médica masculina não é largamente implementada, demonstrando que a evidência por si só não implica financiamento e elaboração de políticas.¹⁰

Existem outras questões fundamentais que merecem consideração na avaliação económica da TasP. Em primeiro lugar, para alcançar o diagnóstico generalizado e frequente da infeção por VIH e elevado acesso à TAR imediatamente após o diagnóstico, os programas de TasP provavelmente exigirão componentes que não estão presentes em programas de TAR atuais e cujos custos não são incorporados nas estimativas económicas correntes (tais como a mobilização da comunidade e testes de diagnóstico frequentes a todos os membros da comunidade que não foram diagnosticados com VIH). Em segundo lugar, o início precoce da TAR sob TasP vai mudar não só o curso da doença e as experiências de tratamento (que podem afetar os comportamentos que determinam o sucesso clínico da TAR como a adesão e retenção) mas também a qualidade de vida e produtividade económica da população infetada por VIH – mudanças de resultados que precisam ser contabilizados na avaliação económica. E, em terceiro lugar, os efeitos preventivos da TasP são suscetíveis de alterar a composição da população infetada por VIH, alterando a longo prazo as suas características biológicas e comportamentais levando a custos e resultados da TAR diferentes daqueles verificados em doentes a receber TAR atualmente.³⁷

As implicações éticas de iniciar o TAR independentemente da contagem de CD4 emergiu como uma das questões mais saliente e controversa relacionada com a implementação da TasP. Estes debates centram-se no facto de ser ou não eticamente justificável iniciar uma intervenção focada em um indivíduo para obter benefícios de saúde pública em vez de benefícios para o indivíduo.³⁸ É verdade que estudos comprovam o benefício individual do tratamento precoce mas a questão que se coloca é se este benefício justifica o início do tratamento em indivíduos assintomáticos tendo em conta que esta decisão pode tornar o tratamento inacessível para os indivíduos com doença avançada principalmente em regiões de recursos limitados. Outras questões sobre a aplicação ética da TasP baseiam-se num conjunto de incertezas que envolvem a sua ampliação para além da eficácia dos ensaios clínicos.³⁸ Preocupações levantadas pela comunidade e grupos de doentes exigem a necessidade de garantir que os direitos humanos e

ética sejam centrais nos planos de ampliação e implementação de programas de TasP. Estes incluem, assegurar que as comunidades afetadas estão envolvidas no planeamento, na implementação e na avaliação do programa, abordando os obstáculos éticos e estruturais, certificando-se que os testes de diagnóstico e o tratamento são voluntários e confidenciais e que todas as informações necessárias serão fornecidas antes do início do tratamento, e que as leis e normas devem trabalhar no sentido de criar um ambiente propício e de apoio aos indivíduos com VIH/SIDA.⁸

Para alcançar o acesso universal ao tratamento, os programas nacionais e locais devem expandir o acesso aos cuidados de VIH, reforçar os sistemas de saúde, melhorar a qualidade da assistência prestada, reduzir os custos e abordar as barreiras ao acesso em todas as fases da cascata de tratamento de VIH.³⁹ A diversidade de contextos locais e da natureza da epidemia de VIH em diferentes partes do mundo representam diferentes tipos de obstáculos e desafios para a ampliação destes programas de prevenção e tratamento. A concentração da transmissão de VIH em grupos populacionais chave oferece oportunidades para os países nessa região de concentrar os seus recursos de forma estratégica. No entanto, o sucesso específico do país exigirá um enfoque epidemiológico e programático sobre as principais populações locais que enfrentam o maior risco de infeção por VIH. Embora os países desenvolvidos possam fornecer ARV a todos os cidadãos necessitados, o fornecimento em países de renda média a baixa é muito diversificado. Alguns destes países ampliaram a disponibilidade de ARV, mas muitos ainda estão dependentes de ajuda internacional. E mesmo com a diminuição dos custos, o uso dos ARV para fins de prevenção nestes países pode comprometer a sustentabilidade dos seus programas de tratamento.²⁰ Uma estratégia sugerida para reduzir a dependência de ajuda internacional no tratamento de VIH é o desenvolvimento de condições que permitam a importação e produção de medicamentos essenciais nos países de renda média a baixa¹

Embora preocupações reais e legítimas existam sobre a adesão à TAR e a resistência aos ARV no contexto da TasP em cenários reais, ações voltadas para a prevenção de VIH através do uso destas novas estratégias de prevenção não devem ser colocadas de lado. Esforços devem ser feitos para monitorizar a adesão ao tratamento e intervir através de aconselhamento e de outros meios, a fim de otimizar a adesão e a retenção no cuidado sempre que necessário.⁶

Os desafios logísticos necessários para fornecer corretamente o tratamento otimizado para início precoce da TAR são também importantes. Se ARV bem tolerados e seguros não estão disponíveis é menos provável que o tratamento precoce forneça benefícios para a saúde e o

início do tratamento deve ser adiado. Da mesma forma, se a infraestrutura necessária para monitorização e sustentabilidade da TAR não está disponível, o tratamento precoce faz pouco sentido. Mas, por outro lado, os desafios logísticos não devem impedir a evolução dos cuidados médicos disponíveis, ou neste caso, o melhor uso da medicina para a saúde pública. Os desafios logísticos certamente irão diminuir a implementação da TasP, mas eles não devem ser usados como uma razão para abandonar o desejo de tratar mais pessoas, ou tratá-los mais cedo no curso da doença.³¹

Conclusão

É evidente que não podemos depender apenas de estratégias comportamentais de prevenção se quisermos parar a propagação de VIH. O potencial do tratamento de VIH para prevenir a transmissão é substancial e promissor.⁴⁰ Os resultados destas novas intervenções biomédicas aumentam a esperança de estratégias preventivas mais eficazes.⁸ Há evidências crescentes de benefícios a nível individual com potencial tradução em benefícios a nível populacional, com taxas de mortalidade decrescentes, aumento da esperança de vida, redução na incidência de VIH e melhoria na produtividade económica.²⁹

A meta agora é determinar se a TAR pode ser usada de forma abrangente e eficaz com intuito de reduzir a propagação de VIH dentro de uma população.⁴¹ No entanto, o financiamento contínuo, intensificação da implementação de programas, ampliação massiva de testes de diagnóstico, vigilância e intervenção adequada são fundamentais para o sucesso desta estratégia.⁴² Além disso, em vista dos desafios financeiros presentes e a impraticabilidade de acumular evidências específicas para cada região geográfica, cultura, grupo afetado e população, será essencial fomentar a colaboração, a harmonização de dados e eficiência em todas as fases da implementação. Mais estudos são necessários nas áreas de farmacologia, virologia e ciência comportamental para melhor compreender as consequências intencionais, não intencionais e clínicas do uso abrangente da TAR como método de prevenção. Por último é preciso salientar que nenhum método de prevenção isolado pode impedir completamente a transmissão de VIH. A TAR reduz unicamente o risco de transmissão de VIH. Independentemente da TAR, o uso de preservativos continua a ser a forma mais eficaz de evitar a propagação de outras doenças sexualmente transmissíveis.

Bibliografia

1. (2013) U. UNAIDS Global Report 2013. 2013.
2. Montaner JSG, Lima VD, Harrigan PR, Lourenço L, Yip B, Nosyk B, et al. Expansion of HAART coverage is associated with sustained decreases in HIV/AIDS morbidity, mortality and hiv transmission: The “HIV treatment as prevention” experience in a Canadian setting. *PLoS One*. 2014;9(2):1–10.
3. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;384(9939):258–71. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60164-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60164-1)
4. (2012) WHO. Programmatic update Antiretroviral Treatment as Prevention (TasP) of HIV and TB. 2012.
5. Dieffenbach CW. Preventing HIV transmission through antiretroviral treatment-mediated virologic suppression: aspects of an emerging scientific agenda. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2012 Mar [cited 2014 Oct 24];7(2):106–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22227584>
6. Gupta RK, Wainberg M a., Brun-Vezinet F, Gatell JM, Albert J, Sönnernborg A, et al. Oral antiretroviral drugs as public health tools for HIV prevention: Global implications for adherence, drug resistance, and the success of HIV treatment programs. *J Infect Dis*. 2013;207(Suppl 2):101–6.
7. Eaton LA, Kalichman SC. Risk Compensation on HIV Prevention: Implications for Vaccines, Microbicides, and Other Biomedical HIV Prevention Technologies. 2010;4(4):165–72.
8. Chan R. Biomedical strategies for human immunodeficiency virus (HIV) prevention? a new paradigm. *Ann Acad Med Singapore*. 2012;41(12):595–601.
9. World Health Organization. HIV/AIDS Programme: Post-exposure prophylaxis to prevent HIV infection. Joint WHO / ILO guidelines on post-exposure prophylaxis (PEP) to prevent HIV infection. 2007;
10. Mills EJ, Nachega JB, Ford N. Can we stop AIDS with antiretroviral-based treatment as prevention? *Glob Heal Sci Pract* [Internet]. 2013;1(1):29–34. Available from: <http://www.ghspjournal.org/cgi/doi/10.9745/GHSP-D-12-00053>
11. Spreen WR, Margolis D a, Pottage JC. Long-acting injectable antiretrovirals for HIV treatment and prevention. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2013 Nov [cited 2014 Sep 19];8(6):565–71. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3815009&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaldo HJ, Swindells S, Chen YQ, Wang L, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical

- outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. 2014;14(4):281–90.
13. Rosen S, Fox MP. Retention in HIV care between testing and treatment in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med* [Internet]. 2011 Jul [cited 2014 Oct 23];8(7):e1001056. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3139665&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 14. Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Mehendale S, Chariyalertsak S, Santos BR, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Treatment. 2011;493–505.
 15. Mastro TD, Sista N, Abdool-karim Q. ARV-based HIV prevention for women - where we are in 2014. 2014;17(Suppl 2).
 16. Lalani T, Hicks C. Does antiretroviral therapy prevent HIV transmission to sexual partners? *Curr HIV/AIDS Rep* [Internet]. 2007 Apr 26;4(2):80–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11904-007-0012-y>
 17. Babiker AG, Emery S, Fätkenheuer G, Gordin FM, Grund B, Jens D, et al. Considerations in the rationale, design and methods of the Strategic Riming of AntiRetroviral Treatment (START) study. 2013;10(1 0):1–66.
 18. Rotheram-borus MJ, Swendeman D, Chovnick G. The Past, Present, and Future of HIV Prevention: Integrating Behavioral, Biomedical, and Structural Intervention Strategies for the Next Generation of HIV Prevention. 2010;143–67.
 19. Volberding P a, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Jul 3 [cited 2014 Oct 25];376(9734):49–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20609987>
 20. A IBZ, B BW, D JDW, E AK, F JA, G EW, et al. Bringing new HIV infections to zero – opportunities and challenges offered by antiretroviral-based prevention in Asia , the Paci fi c and beyond : An overview of this special issue. 2014;97–100.
 21. Grzeszczuk A, Flisiak R. THE JUSTIFICATION FOR THE EARLY INTRODUCTION OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN PATIENTS LIVING WITH HIV Department of Infectious Diseases and Hepatology. 2014;(1):5–9.
 22. Montaner JSG. Treatment as prevention--a double hat-trick. *Lancet* [Internet]. 2011 Jul 16 [cited 2014 Nov 4];378(9787):208–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21763923>
 23. Hallett TB, Baeten JM, Heffron R, Barnabas R, de Bruyn G, Cremin Í, et al. Optimal uses of antiretrovirals for prevention in HIV-1 serodiscordant heterosexual couples in South Africa: a modelling study. *PLoS Med* [Internet].

- 2011 Nov [cited 2014 Nov 4];8(11):e1001123. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3217021&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
24. Deeks SG, Lewin SR, Havlir D V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Nov 2 [cited 2014 Oct 13];382(9903):1525–33. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4058441&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 25. Iwuji CC, Orne-Gliemann J, Tanser F, Boyer S, Lessells RJ, Lert F, et al. Evaluation of the impact of immediate versus WHO recommendations-guided antiretroviral therapy initiation on HIV incidence: the ANRS 12249 TasP (Treatment as Prevention) trial in Hlabisa sub-district, KwaZulu-Natal, South Africa: study protocol for a clus. *Trials* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Aug 18];14:230. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3750830&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 26. Jia Z, Mao Y, Zhang F, Ruan Y, Ma Y, Li J, et al. Antiretroviral therapy to prevent HIV transmission in serodiscordant couples in China (2003-11): a national observational cohort study. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Oct 5 [cited 2014 Oct 7];382(9899):1195–203. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23206835>
 27. Williams B, Wood R, Dukay V, Delva W, Ginsburg D, Hargrove J, et al. Treatment as prevention: Preparing the way. *J Int AIDS Soc.* 2011;14(Suppl 1):1–6.
 28. Socías ME, Sued O, Pryluka D, Patterson P, Fink V, Cesar C, et al. Treatment as prevention: are Argentinean HIV care providers willing to adopt earlier antiretroviral therapy? *AIDS Care* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Nov 4];26(11):1446–51. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24773142>
 29. Mutevedzi, Portia C.; Newell M-L. The changing face of the HIV epidemic in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Heal.* 2014;28(9):350–1.
 30. Maman S, Van Rooyen H, Stankard P, Chingono A, Muravha T, Ntongwisangu J, et al. NIMH project accept (HPTN 043): Results from in-depth interviews with a longitudinal cohort of community members. *PLoS One.* 2014;9(1).
 31. Cohen MS, Smith MK, Muessig KE, Hallett TB, Powers K a, Kashuba AD. Antiretroviral treatment of HIV-1 prevents transmission of HIV-1: where do we go from here? *Lancet* [Internet]. 2013 Nov 2 [cited 2014 Sep 24];382(9903):1515–24. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3880570&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

32. Miller WC, Jr JJE, Cohen MS. The Detection and Management of Early HIV infection: A Clinical and Public Health Emergency. 2014;63(0 2).
33. Chen Y. Treatment-related optimistic beliefs and risk of HIV transmission: A review of recent findings (2009-2012) in an era of treatment as prevention. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2013;10(1):79–88.
34. Venkatesh KK, Flanigan TP, Mayer KH. Is expanded HIV treatment preventing new infections? Impact of antiretroviral therapy on sexual risk behaviors in the developing world. *AIDS* [Internet]. 2011 Oct 23 [cited 2014 Nov 4];25(16):1939–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21811137>
35. Phillips A, Baker J, Lundgren J. Are antiretrovirals enough for people living with HIV? *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Nov 2 [cited 2014 Oct 21];382(9903):1466–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24182530>
36. Walensky, Rochelle; Ross E et al. Cost-Effectiveness of HIV Treatment as Prevention in Serodiscordant Couples. 2014;369(18):1715–25.
37. Bärnighausen T, Salomon J a., Sangrujee N. HIV treatment as prevention: Issues in economic evaluation. *PLoS Med.* 2012;9(7).
38. Knight R, Small W, Pakula B, Thomson K, Shoveller J. A scoping study to identify opportunities to advance the ethical implementation and scale-up of HIV treatment as prevention: priorities for empirical research. *BMC Med Ethics* [Internet]. 2014;15:54. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4086269&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
39. Catalani C, Philbrick W, Fraser H, Mechael P, Israelski DM. mHealth for HIV Treatment & Prevention : A Systematic Review of the Literature. 2013;17–41.
40. Miller WC, Powers K a, Smith MK, Cohen MS. Community viral load as a measure for assessment of HIV treatment as prevention. *Lancet Infect Dis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 May [cited 2014 Oct 26];13(5):459–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23537801>
41. Cohen, Myron S.; McCauley, Marybeth; Gamble TR. HIV treatment as prevention and HPTN 052. 2013;7(2):99–105.
42. De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. The evolving epidemiology of HIV/AIDS. *AIDS* [Internet]. 2012 Jun 19 [cited 2014 Oct 12];26(10):1205–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22706007>