

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA DOUTOR HÉLIO MANDETTA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E
PARASITÁRIAS**

GABRIELA ALVES CESAR

**INFECÇÃO PELO HIV: PREVALÊNCIA, PrEP E A TECNOLOGIA A FAVOR DE
ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO**

**CAMPO GRANDE
2022**

GABRIELA ALVES CESAR

**INFECÇÃO PELO HIV: PREVALÊNCIA, PrEP E A TECNOLOGIA A FAVOR DE
ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina Dr. Hélio Mandetta da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como requisito para a obtenção do título de doutor, sob a orientação da Prof.^a Dr.^a Ana Rita Coimbra Motta de Castro.

**CAMPO GRANDE
2022**

FOLHA DE APROVAÇÃO

A tese intitulada INFECÇÃO PELO HIV: PREVALÊNCIA, PrEP E A TECNOLOGIA A FAVOR DE ESTRATÉGIAS DE, apresentada por GABRIELA ALVES CESAR à banca examinadora na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como exigência para obtenção do título de Doutora em Doenças Infecciosas e Parasitárias, obteve aprovação.

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Ana Rita Coimbra Motta de Castro

Dra. Ana Tereza Gomes Guerrero

Dra. Andrea Fachel Leal

Dra. Clarice Souza Pinto

Dra. Tayana Serpa Ortiz Tanaka

Campo Grande, 30 de setembro de 2022.

DEDICATÓRIA

Primeiramente, toda honra e glória a Deus.

À minha família, pelo apoio incondicional.

A minha mãe, Marinês, por me proporcionar o possível e impossível, sempre com
muito amor e carinho.

Ao meu irmão, Fernando, por ser meu melhor amigo desde a infância.

Ao meu companheiro, Alisson, por todo amor e por estar ao meu lado em todos os
momentos.

AGRADECIMENTOS

A Deus por permitir que eu chegasse até aqui. Por me levantar todas as vezes em que eu pensei em não continuar. Pela segunda chance de viver que Ele me concedeu, mostrando o quão infinito e maravilhoso é o seu amor por TODOS nós.

A minha querida orientadora Profa. Dra. Ana Rita Coimbra Motta de Castro que me aceitou em sua equipe em 2010, no meu primeiro ano de graduação. Que dividiu, generosamente, seus conhecimentos comigo. Que me proporcionou crescer profissionalmente. E que eu levarei em meu coração para sempre. Serei eternamente grata.

Aos meus professores do colégio, graduação e do PPGDIP por todos os ensinamentos, contribuições com o meu trabalho e auxílio durante toda a minha caminhada até aqui.

Aos meus colegas da Secretaria Municipal de Saúde e ao Laboratório Central Municipal, em especial a minha chefe Veruska Lahdo pelo apoio. E aos meus gerentes que diariamente me ajudam a coordenar o Labcem com tanto afinco: Lillyan, Diego, Nayara, Gabriela e Josyellen.

Aos amigos que o amor pelo cuidado com as pessoas vivendo com HIV me trouxeram. Marco Aurélio, Gabriel Nolasco e Roberto Bráz muito obrigada por contribuírem com o meu crescimento profissional e dividirem comigo o ideal de tornar melhor a vida dos nossos pacientes.

Aos meus amigos, sim, amigos do Laboratório de Imunologia Clínica da UFMS que estiveram ao meu lado nos bons e maus momentos. Que apoiaram, ajudaram e dividiram comigo seus conhecimentos, Grazi, Lari, Sabrina, Marco, Babi, João Pedro, Luiz, Carol, Lívia, Vivi e Rodrigo obrigada. E, eu não podia deixar de agradecer a quem me apresentou para esta equipe em 2010, quem me permitiu entrar e conviver com sua família e se tornou parte da minha, muito obrigada por tudo Tay.

As minhas amigas de infância Jéssika, Taty, Ju, Isa e Anna que estão presentes em minha vida desde os meus 5 anos de idade, aproximadamente. Que dividiram muitas alegrias comigo. E me apoiaram nas tristezas. Que nossa amizade cresça e dure para toda a vida.

A minha família que sempre esteve presente em todos os momentos da minha vida. Que me ajudou a conquistar todos os meus sonhos. E que, infelizmente, este ano está ferida com a perda precoce de minha querida prima Adrielly. Eu sei que ela olha por todos nós de onde ela estiver. E todas as vezes que fecho meus olhos e me mantenho em silêncio consigo ouvir sua risada e sentir seu carinho.

Ao meu irmão, Fernando, que desde os meus 6 anos de idade me mostrou que eu jamais estarei sozinha. E lembrarei sempre da nossa música: “haja o que houver, junto a ti feito corpo e alma, meu irmão meu par”.

A minha mãe, Marinês, pelo amor incondicional. Por todo esforço para me tornar uma pessoa de bem. Por me proporcionar viver todos os meus sonhos e, por vezes, renunciar aos seus próprios sonhos. Você é o meu exemplo. Muito obrigada por tanto.

Ao meu companheiro de vida e caminhada, Alisson, que sentiu a minha ausência para que eu conseguisse conciliar trabalho e estudo. Que apoia e participa de todos os momentos. Obrigada por dividir a sua vida comigo. Por me oferecer tanto, e, por vezes, receber tão pouco. Obrigada pelos nossos três bens mais preciosos Cacau, Caco (em memória) e Fred.

“Nascer sabendo é uma limitação porque obriga a apenas repetir e, nunca, a criar, inovar, refazer, modificar. Quanto mais se nasce pronto, mais refém do que já se sabe e, portanto, do passado; aprender sempre é o que mais impede que nos tornemos prisioneiros de situações que, por serem inéditas, não saberíamos enfrentar.”

Paulo Sérgio Cortella

RESUMO

O combate à epidemia causada pela infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é contínuo e atemporal. No Brasil, a epidemia está concentrada em alguns grupos populacionais que estão em risco aumentado de aquisição da infecção pelo HIV. Com base nessas informações, o Ministério da Saúde disponibilizou estratégias voltadas à prevenção da infecção pelo HIV, chamada Prevenção Combinada, e dentre elas encontra-se a Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) oral. A PrEP consiste no uso de antirretrovirais diários que previnem a infecção pelo HIV mesmo em casos de exposição a esse vírus. De novembro de 2011 a setembro de 2013, foi conduzido o primeiro estudo abordando os aspectos epidemiológicos e moleculares da infecção pelo HIV em homens que fazem sexo com homens (HSH), mulheres transgênero e travestis (TW) em Campo Grande-MS. Anos mais tarde, diante da elevada prevalência da infecção pelo HIV em HSH e TW, da necessidade urgente de diminuir o número de novos casos de HIV e da disponibilidade de PrEP no Brasil, um segundo estudo transversal foi conduzido com o objetivo de avaliar os dados sociodemográficos e a taxa de incidência de infecções sexualmente transmissíveis (IST) na população usuária de PrEP atendida no Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA) em Campo Grande, Mato Grosso do Sul. Para alcançar os objetivos do terceiro estudo, um *software* foi desenvolvido com informações gerais sobre PrEP, que visam a melhoria da qualidade de vida, adesão e uso racional da PrEP pelo usuário. O primeiro estudo foi conduzido com 430 participantes, sendo 278 HSH e 152 TW. A prevalência da infecção pelo HIV nesta população foi de 9% (25/278) entre os HSH e 24,3% (37/152) entre as TW. Após a análise uni e multivariada, ter idade maior ou igual a 30 anos foi associada à infecção pelo HIV nos HSH. Enquanto para o grupo das TW, as variáveis associadas foram: ter sido forçado a ter relações sexuais com alguém, coinfeção HIV e sífilis e coinfeção HIV e hepatite C (HCV). Em relação às análises filogenéticas, 65% das sequências foram classificadas como subtipo B. No segundo estudo, foram incluídos 261 usuários de PrEP, a maioria com idade variando de 18 a 30 anos e do sexo biológico masculino (92,7%). Em relação a identidade de gênero, 84,6% eram gays ou HSH, 7,6% eram mulheres transgênero e 7,6% eram mulheres cisgênero. Foram identificados 31/261 novos casos de sífilis ativa, com uma taxa de incidência de 11,8 por 100 pessoas/ano. Novos casos de HIV (7/261) e novos casos de coinfeção HIV e sífilis (3/261) também foram encontrados. Entre os usuários de PrEP estudados, histórico de contato sexual com pessoa de mesmo sexo permaneceu associado aos novos casos de IST. Com relação ao desenvolvimento do software, o Instituto Nacional de Propriedade Industrial expediu os certificados de registro de programa de computador, de números BR 51202101589-4; BR 5120211590-8 e BR 512021001591-6. Os resultados demonstram uma elevada prevalência de infecção pelo HIV em HSH e TW quando comparada com as taxas observadas na população em geral. Apesar de mais expostos ao risco de infecção, jovens e gays/HSH constituem a maioria da população usuária de PrEP, ressaltando a urgente necessidade de políticas de saúde pública específicas que aumentem a participação das mulheres e mulheres transsexuais com relação ao diagnóstico, tratamento e medidas de prevenção. O desenvolvimento de novas tecnologias pode contribuir para o monitoramento, adesão e uso racional da PrEP, visando assim a redução de novos casos de infecção pelo HIV.

Palavras-chave: HIV, Prevenção combinada, Profilaxia Pré-Exposição (PrEP).

ABSTRACT

The fight against the epidemic caused by the human immunodeficiency virus (HIV) infection is continuous and timeless. This infection has lasted for more than 40 years and has a high incidence rate. In Brazil, the epidemic is concentrated in some population groups that are at increased risk of acquiring HIV infection. Based on this information, the Ministry of Health started to make available strategies aimed at the prevention of HIV infection, called Combined Prevention, and among them is oral Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP). PrEP consists of the use of daily antiretroviral drugs that prevent HIV infection even in cases of exposure to this virus. Therefore, the first study aimed to study the epidemiological and molecular aspects of HIV infection in men who have sex with men (MSM), transgender women, and transvestites (TW) in order to minimize gaps in the prevention of HIV infection. In the second study, the objective was to evaluate the sociodemographic data and the incidence rate of sexually transmitted infections (STI) in the PrEP user population seen at the Center for Testing and Counseling (CTA) in Campo Grande, Mato Grosso do Sul. To achieve the objectives of the third study, software was developed with warnings and information aimed at improving the quality of life, adherence, and rational use of PrEP. The first study was conducted with 430 participants, 278, MSM and 152 TW. The prevalence of HIV infection in this population was 9% (25/278) among MSM and 24.3% (37/152) among TW, prevalences similar to those found in other Brazilian cities. After uni and multivariate analysis, the variable age greater than or equal to 30 years was associated with HIV infection in MSM. While for the TW group, the associated variables were: having been forced to have sex with someone, HIV and syphilis co-infection, HIV and hepatitis C (HCV) co-infection. Regarding phylogenetic analyses, 65% of the sequences were classified as subtype B. In the second study, 261 PrEP users were included, most of thageswith age ranging from 18 to 30 years. Among them, 92.7% (241/261) were biologically male. Regarding gender identity, 84.6% were gay or MSM while 7.6% were transgender women and 7.6% were cisgender women. 31/261 new syphilis cases were identified with an incidence rate of 11.8 per 100 persons/year, 7/261 new HIV cases and 3/261 new HIV and syphilis coinfection cases were identified in the study population. After univariate and multivariate analysis, the history of sexual contact with a person of the same sex remained associated with new cases of STIs. Regarding the software development, the National Institute of Industrial Property issued the software registration certificates BR 51202101589-4; BR 5120211590-8, and BR 512021001591-6. The results show a high prevalence of HIV infection in MSM and TW when compared to rates observed in the general population. Most PrEP users are young and MSM, highlighting the urgent need for specific public health policies that increase the participation of women and transgender people regarding diagnosis, treatment and prevention measures. The development of new technologies can contribute to the monitoring, adherence and rational use of PrEP, thus aiming at reducing new cases of HIV infection.

Keywords: HIV, Combination Prevention, Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Modelo organizacional do HIV-1.....	15
Figura 2 -	Organização genômica do HIV-1.....	16
Figura 3 -	Representação esquemática do ciclo replicativo do HIV-1	17
Figura 4 -	Estágios da infecção recente pelo HIV – 1 com base no padrão de reatividade de diferentes ensaios laboratoriais.....	21
Figura 5 -	Representação Gráfica da Mandala da Prevenção Combinada.....	23
Figura 6 -	Intervenções da Prevenção Combinada.....	25
Figura 7 -	Avaliação de indicativo de PrEP em Adultos Sexualmente Ativos....	28
Figura 8 -	Distribuição dos usuários em PrEP, por população, no Brasil, janeiro, 2018.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	- Lamivudina
Aids	- Síndrome da imunodeficiência adquirida
Anvisa	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC	- <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
cDNA	- DNA complementar
DCCI	- Departamento de Doenças de Condição Crônica e Infecções Sexualmente Transmissíveis
COVID-19	- Corona virus disease 2019
DNA	- Ácido desoxirribonucleico
dNTP	- Desoxinucleotídeos trifosfatados
EFV	- Efavirenz
FTC	- Entricitabina
HBV	- Vírus da Hepatite B
HCG	- Gonadotrofina coriônica humana
HCV	- Vírus da hepatite C
HIV	- Vírus da imunodeficiência humana
HSH	- Homens que fazem sexo com homens
HTLV	- Vírus linfotrópico de células T humanas
IN	- Integrase
IST	- Infecção Sexualmente Transmissível
LAV	- Vírus associado à linfadenopatia
LTCD4	- Linfócito do tipo T com marcador CD4
MS	- Mato Grosso do Sul
MS	- Ministério da Saúde
NJ	- <i>Neighbor joining</i>
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PCDT	- Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas
PCR	- Reação em cadeia da polimerase (<i>polymerase chain reaction</i>)
PI	- Inibidores de protease
PEP	- Profilaxia Pós- Exposição
PrEP	- Profilaxia Pré-Exposição
PR	- Protease
PUDI	- Pessoa que usa droga injetável
PVHIV	- Pessoa vivendo com HIV
RNA	- Ácido ribonucleico
RT	- Transcriptase reversa
SINAN	- Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SVS	- Secretaria de Vigilância em Saúde
TARV	-Terapia Antirretroviral
TDF	- Tenofovir desoxiproxil fumarato
TR	- Testes rápidos
TR	- Transcriptase reversa
TW	- Mulheres transgênero e travestis
UFMS	- Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1	Breve histórico	13
2.2	Biologia do HIV	14
<u>2.2.1</u>	<u>Classificação e estrutura do HIV</u>	14
<u>2.2.2</u>	<u>Ciclo de replicação do HIV</u>	16
<u>2.2.3</u>	<u>Diversidade genética do HIV</u>	18
<u>2.2.4</u>	<u>Curso Clínico e Diagnóstico Laboratorial do HIV</u>	19
2.3	A epidemiologia da infecção pelo HIV-1	21
2.4	Transmissão do HIV	25
2.5	Formas de Prevenção do HIV	26
<u>2.5.1</u>	<u>Profilaxia Pós Exposição ao HIV (PEP)</u>	28
<u>2.5.2</u>	<u>Profilaxia Pré – Exposição ao HIV (PrEP)</u>	29
2.5.2.1	Estratégias de vinculação da PrEP.....	35
3	OBJETIVOS	37
3.1	Objetivo geral	37
3.2	Objetivos específicos	37
4	SEPARATA DOS ARTIGOS E PATENTE	38
4.1	Artigos	38
<u>4.1.1</u>	<u>Artigo 1</u>	40
<u>4.1.2</u>	<u>Artigo 2</u>	73
4.2	Patentes	38
<u>4.2.1</u>	<u>Patente 1</u>	88
4.2.1.1	Contextualização do Registro de Programa de Computador – PrEProtege	86
4.2.1.2	Metodologia de desenvolvimento do Software – PrEProtege.....	87
<u>4.2.2</u>	<u>Patente 2</u>	90
<u>4.2.3</u>	<u>Patente 3</u>	92
5	DISCUSSÃO	94
6	CONCLUSÃO	101
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	103

1 INTRODUÇÃO

Embora o vírus da imunodeficiência humana (HIV) tenha sido descoberto há 40 anos, até hoje, a infecção causada por este vírus continua sendo um grande problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Seus desdobramentos impactam em áreas sociais, demográficas e econômicas, tornando-se um grande desafio a ser vencido.

A epidemia de HIV/Síndrome da Imunodeficiência humana (aids) está concentrada nos grupos populacionais em situação de maior vulnerabilidade a esta infecção com prevalência superior à média nacional (0,4%). Chamados de população chave, estão inclusos nesse grupo os gays e os outros homens que fazem sexo com homens (HSH); pessoas trans; pessoas que fazem uso de álcool e outras drogas; pessoas privadas de liberdade e trabalhadoras (es) sexuais. Estudos epidemiológicos conduzidos nesses grupos populacionais além de serem extremamente úteis para a definição de políticas públicas, antecedem o planejamento e delineamento adequado de estratégias de prevenção.

Com o intuito de reduzir o número de novas infecções anuais por HIV, compromisso esse assumido pelo Brasil e pelos Estados Membros das Nações Unidas como meta global para 2030, o Ministério da Saúde implantou a Prevenção Combinada, uma associação de dois ou mais métodos que podem aumentar as chances de prevenção contra a infecção pelo HIV e outras infecções sexualmente transmissíveis (IST). Uma das medidas de prevenção biomédicas voltadas à redução do risco de infecção pelo HIV é a profilaxia pré-exposição (PrEP). Foi disponibilizada no Brasil em dezembro de 2017 e, atualmente, encontra-se disponível nas redes pública e privada de saúde.

O estado de MS iniciou a dispensação desta profilaxia tardiamente, em fevereiro de 2019, sendo assim, não participou do Relatório de implantação da Profilaxia Pré-Exposição – PrEP (2019) elaborado com a maioria das capitais brasileiras no ano de 2018. Desse modo, os dados locais permanecem desconhecidos. Estas informações são fundamentais para nortear as diretrizes das políticas públicas locais, bem como o delineamento das próximas ações de prevenção e promoção a saúde.

Os estudos epidemiológicos dos grupos populacionais vivendo em situação de elevada vulnerabilidade para o HIV em Mato Grosso do Sul (MS), apesar de conhecidos, ainda são escassos. Por outro lado, o impacto do uso de PrEP nesta população, bem como o perfil destes usuários permanece desconhecido. Portanto, diante das lacunas expostas, o presente estudo tem como objetivo conhecer os aspectos epidemiológicos da infecção pelo HIV em HSH e TW, estimar a taxa de incidência de IST em usuários de PrEP e desenvolver tecnologias a favor das estratégias de prevenção em populações-chave em Campo Grande – MS

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Breve Histórico da Infecção causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e pela síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) constituem um problema global de saúde pública com impacto nas áreas de saúde, socioeconômicas e demográficas (PARKER; CAMARGO, 2000).

O relato mais antigo de infecção pelo HIV foi descrito em 1959, em um homem adulto na República Democrática do Congo (MELHUIISH; LEWTHWAITE, 2018). Porém, os primeiros casos de aids, que receberam destaque, foram descritos nos Estados Unidos da América em 1981 (GOTTLIEB *et al.*, 1981). Com o relato de cinco casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* entre HSH, que eram jovens e previamente saudáveis, em Los Angeles, Estados Unidos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1996). E em 1982, o CDC divulgou a primeira definição de casos de aids.

Neste período, teorias que tentavam elucidar a infecção pelo HIV e casos aids foram formuladas e associava esta infecção oportunista a práticas e comportamentos sexuais entre os homens que faziam sexo com homens (GOTTILIEB *et al.*, 1981; GOTTILIEB, 2006). Em um curto período, a infecção pelo HIV foi identificada em pacientes com histórico de uso de drogas injetáveis

(UDI) e pacientes com hemofilia (DAVIS *et al.*,1983; POON *et al.*, 1983). A ocorrência de casos de aids em pacientes hemofílicos chamou a atenção para uma nova possibilidade de transmissão do HIV (LEDERMAN, 2010). Passaram a suspeitar que o agente etiológico em questão seria um novo vírus (GREENE; 2007).

Em 1983, o grupo do Instituto Pasteur de Paris, chefiado pelo pesquisador Luc Montagnier reportou a atividade de transcriptase reversa em células de pacientes com aids (BARRÉ-SINOUSI *et al.*, 1983) e isolou o vírus. O patógeno ficou conhecido como vírus associado à linfadenopatia (LAV). Nessa época, imaginava-se que o vírus seria outro tipo de vírus linfotrópico de células T (HTLV-I e II), devido à recente descoberta desses retrovírus por Robert Gallo (GALLO, 1981).

Após o isolamento viral, foi desenvolvido um novo teste sorológico utilizando metodologia imunoenzimática para diagnóstico da infecção pelo HIV, que podia ser empregado para triagem em bancos de sangue. A partir deste período, foi observada uma diminuição no risco de transmissão do HIV por via sanguínea, e campanhas reforçando a prevenção da infecção por via sexual foram realizadas. Em 1987, foi conduzido o ensaio clínico de eficácia da azidotimidina (AZT) como droga antirretroviral (FISCHL *et al.*, 1987), trazendo uma esperança para a diminuição das taxas de mortalidade.

Enquanto isso, no Brasil, o primeiro caso aids foi descrito em 1982, em São Paulo, em homens que fazem sexo com homens. Dada a importância e incidência de casos de aids no país, em 1986 foi criado o Programa Nacional de DST/aids do Ministério da Saúde. Com a expansão da epidemia, concomitantemente com o avanço nas pesquisas científicas em 1987, pesquisadores do Instituto Oswaldo Cruz isolaram o HIV-1 pela primeira vez na América Latina (GALVÃO-CASTRO; 1987).

Apesar dos avanços nas pesquisas científicas e nas políticas de prevenção, ainda hoje, após 40 anos da descoberta deste vírus, o número de pessoas vivendo com HIV é elevado e crescente (UNAIDS; 2022). O que se traduz na real necessidade de focarmos no diagnóstico, tratamento e prevenção desta infecção.

2.2 Biologia do HIV

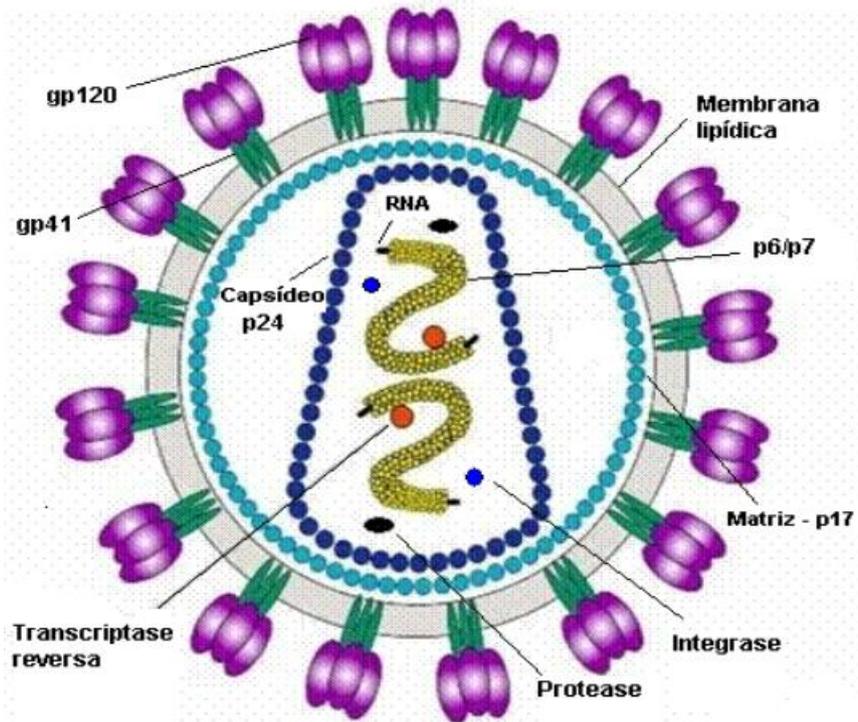
2.2.1 Classificação e estrutura do HIV

O HIV é classificado como membro da família Retroviridae, subfamília *Orthoretrovirinae*, gênero *Lentivirus* (TURNER & SUMERS, 1999). Sua partícula viral é composta por um capsídeo viral, nucleocapsídeo proteico, duas fitas simples de ácido ribonucleico (RNA) genômico (FREED; MARTIN, 2001; GONDA *et al.*, 1985) (Figura 1).

O capsídeo é formado por uma por uma proteína matriz (p7), que reveste a superfície interna da membrana viral e pela proteína p24 localizada no centro do vírus. As proteínas p7 estão condensadas ao genoma viral. O capsídeo contém três enzimas essenciais para o processo de replicação, a protease (PR), integrase (IN) e transcriptase reversa (TR), esta última sendo responsável pela transcrição do RNA genômico em DNA (ácido desoxirribonucleico) de fita dupla (FREED; MARTIN, 2001; GONDA *et al.*, 1985).

O envelope viral é constituído por uma membrana lipídica e de glicoproteínas de superfície (gp120) ancoradas ao envelope por meio de interações com a proteína transmembranosa (gp 41), responsáveis pelo processo de ligação do vírus às células alvo (FREED; MARTIN, 2001; GONDA *et al.*, 1985).

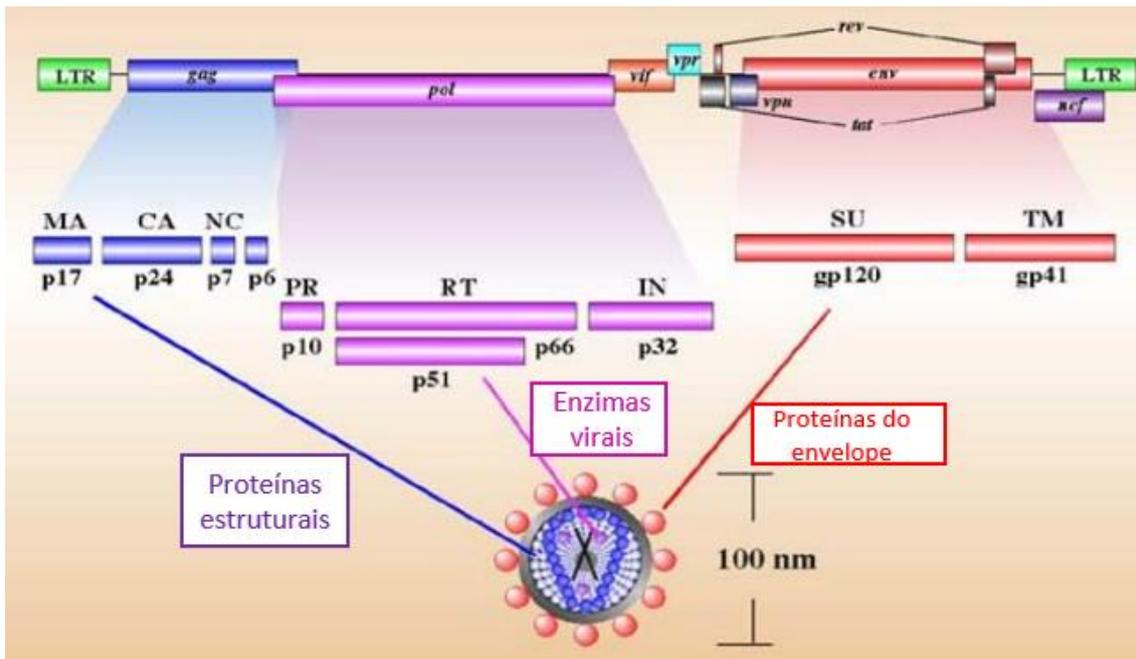
Figura 1 – Modelo organizacional do HIV



Fonte: Adaptado de: <https://web.stanford.edu/group/virus/retro/2005gongishmail/HIV.html>

No genoma do HIV podemos encontrar três genes estruturais, *gag*, *pol*, *env*. O gene *gag* é responsável pela codificação das proteínas do capsídeo viral. O gene *pol*, pelas enzimas envolvidas no ciclo de replicação. E o gene *env*, pelas proteínas do envelope viral. Além dos genes estruturais descritos, esse vírus possui genes adicionais regulatórios (*tat* e *rev*) e acessórios (*vpr*, *vpu*, *vif* e *nef*) (ARTHUR *et al.*, 1992) (Figura 2).

Figura 2 – Organização genômica do HIV-1



(MA = matrix, CA = capsídeo, NC = núcleo capsídeo, PR = protease, RT = transcriptase reversa, IN = integrase, SU = superfície, TM = região transmembrânica).

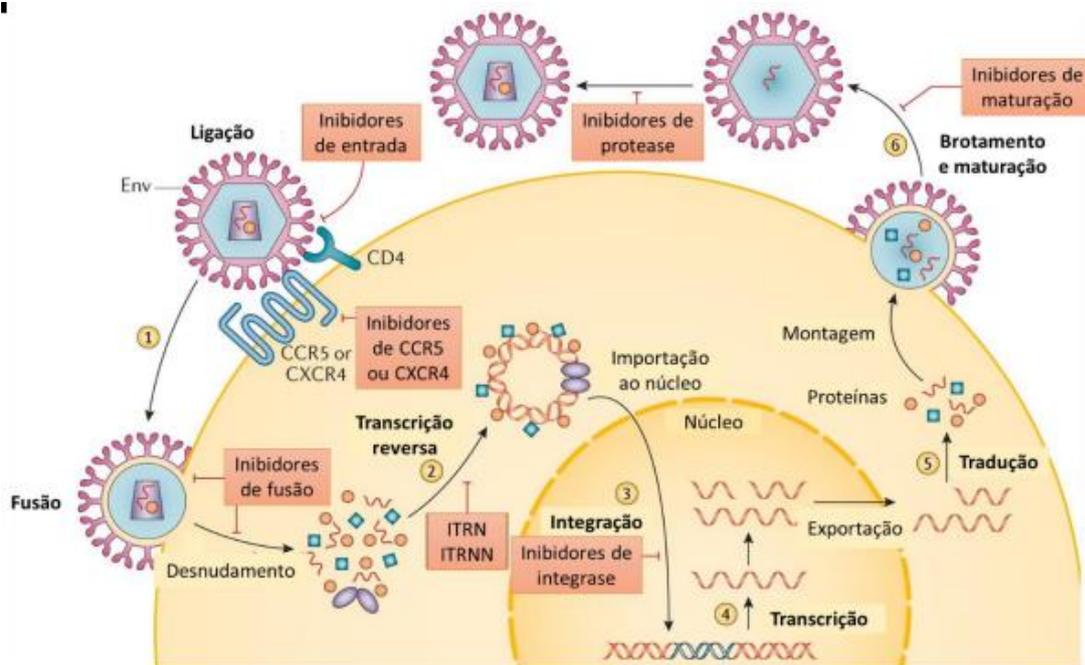
Fonte: UNAIDS, 2004.

2.2.2. O Ciclo de Replicação do HIV.

O ciclo de replicação do HIV é composto por inúmeros processos celulares envolvendo o vírus (intracelular obrigatório) e célula hospedeira. O HIV-1 tem a capacidade de infectar diferentes células, dentre elas estão, linfócitos T CD4⁺, macrófagos e células dendríticas (POIGNARD *et al.*, 2001).

Por ser um ciclo bastante complexo, primeiramente, é necessário que o vírus se ligue a membrana celular da célula hospedeira, processo realizado com o auxílio de proteínas celulares e do envelope (Figura 3).

Figura 3 – Representação esquemática do ciclo replicativo do HIV – 1.



Fonte: Adaptado de Engelman & Cherepanov, 2012.

O processo de replicação se inicia com a ligação entre a glicoproteína de superfície gp120 ao receptor CD4 na superfície celular. Esta primeira ligação é responsável por uma mudança conformacional na gp120, aumentando sua afinidade pelo receptor CCR5 ou CXCR4, originando um complexo de ligação entre o vírus e a célula hospedeira. Logo após, a glicoproteína transmembranar gp41 se insere na membrana celular e promove a fusão do envelope viral, permitindo o acesso do *core* viral ao citoplasma da célula hospedeira (BERGER *et al.*, 1999).

Após a fusão e entrada do vírus na célula hospedeira, ocorre o processo de desnudamento viral, processo que está associado ao início da transcrição reversa do genoma viral nas células-alvo (TELESNITSKY *et al.*, 1997).

A transcriptase reversa (RT) é responsável por sintetizar a molécula de DNA (fita dupla) tendo como molde uma molécula de RNA (fita simples). Durante a transcrição reversa este DNA fica retido ao complexo de transcrição reversa até sua formação completa. Um fator importante para a variabilidade genética deste vírus é o fato de a transcriptase não possuir a função corretora, sendo

assim, ao inserir os nucleotídeos na nova cadeia dupla do DNA podem ocorrer erros em relação a fita molde, contribuindo para alta diversidade genética do vírus (HOTTIGER M, HUBSCHER U.; 1996).

Em seguida, o DNA viral é transportado até o núcleo da célula, formando um complexo de pré-integração com a integrase e outras proteínas virais. A integrase é incorporada ao vírus durante a biogênese das partículas de uma célula infectada. No núcleo, ocorre a integração de uma cópia de DNA do genoma viral no cromossomo da célula hospedeira (LI *et al.*, 2006).

Após a integração do DNA, a síntese do RNA é realizada pelas LTR (repetição terminal longa). Onde a região 5' da LTR serve como promotora da transcrição viral. E a região 3' da LTR auxilia na poliadenilação do RNA transcrito (FREED, 2015)

Com os RNAs já transcritos, eles são liberados do núcleo para o citoplasma, e então são traduzidos em proteínas virais e poderão fazer parte de novas partículas virais. As novas partículas virais são liberadas para o meio extracelular por um processo denominado de brotamento, e após o processo de maturação que ocorre com o auxílio das proteases virais, as novas partículas formadas são capazes de infectar novas células hospedeiras, dando continuidade ao ciclo replicativo do HIV (FREED, 2015).

2.2.3. Diversidade genética do HIV.

São conhecidos dois tipos virais do HIV, o HIV-1 e o HIV-2, eles diferem pelas suas propriedades antigênicas, moleculares e biológicas. A pandemia mundial esta associada ao HIV-1, sendo esse um agente etiológico com grande variabilidade genética e o HIV-2 é responsável por epidemias localizadas em países da África Ocidental, apresentando número reduzido de casos em outros continentes (ROBERTSON *et al.*, 2000).

O HIV-1 possui 04 grandes grupos, M (*Main* ou *Major*), N (*Non-M, Non-O* ou *New*) (ROQUES *et al.*, 2004), O (*Outlier*) (D'ARC *et al.*, 2015) e P (*Plantier*) (PLANTIER *et al.*, 2009). Os grupos N e O são os menos prevalentes no mundo, responsáveis por, apenas, 5% das infecções pelo HIV-1. Os isolados pertencentes ao grupo O podem ser encontrados na África Central e a

prevalência desse grupo nos Camarões é de cerca de 0,6%, estável ao longo das últimas décadas (VILLABONA-ARENAS *et al.*, 2015).

O grupo M está implicado na pandemia (HEMELAAR, 2013; NDUNG’U; WEISS, 2012). Grupo responsável por 95% das infecções no mundo, são classificados em dez subtipos: A-D, F-H, J-L (KORBER *et al.*, 2001). As variantes dos subtipos A e F podem ainda ser classificadas em subsubtipos: A1 – A4, A6 – A7, A8 e F1 – F2 (ABECASIS; VANDAMME; LEMEY, 2009).

Além desses isolados, podem existir as formas recombinantes circulantes (CRF). Para ser considerada uma CRF ela deve ser encontrada em três indivíduos infectados pelo HIV sem vínculo epidemiológico direto e apresentar pontos de recombinação (*breakpoints*) idênticos. E as formas recombinantes únicas (URF), quando estes critérios não são atendidos (VIDAL *et al.*, 2006; MOTOMURA; CHEN; HU, 2008).

A elevada variabilidade genética do HIV-1 está relacionada com a função da enzima transcriptase reversa (TR), que converte o RNA viral em DNA para a produção de novos *virions*. Durante esse processo ocorrem substituições nucleotídicas, deleções, recombinações e inserções, pois a TR não possui propriedade corretiva (OVERBAUGH; BANGHAM, 2001).

A grande diversidade do HIV tem implicações na progressão e transmissão do vírus, diagnóstico da infecção e medição da carga viral, resposta à TARV e resistência aos antirretrovirais, e a resposta imunológica e o desenvolvimento de vacinas (HEMELAAR, 2012).

2.2.4. Curso Clínico e Diagnóstico Laboratorial do HIV.

O HIV possui três vias eficientes de transmissão, sendo elas a via sexual, sanguínea e a vertical. Confirmada a transmissão deste vírus, esta infecção possui um curso clínico próprio, podendo ser classificado em diferentes fases de infecção, com respectivos métodos de diagnósticos, capazes de identificar o contato do vírus com o hospedeiro (MELHUIH; LEWTHWAITE, 2018).

Logo após a infecção, o diagnóstico do HIV pode ser realizado utilizando testes moleculares ou exames laboratoriais com outros alvos, capazes de detectar a o RNA viral ou a proteína p24, respectivamente (MELHUIH; LEWTHWAITE, 2018).

A fase aguda da infecção pelo HIV ocorre nas primeiras semanas após a exposição. Neste período, o vírus se replica rapidamente, de forma exponencial. Enquanto as células do sistema de defesa do organismo (LT - CD4+) decrescem significativamente, uma vez que são recrutados no processo de replicação viral (COHEN *et al.*, 2011b).

De 4 a 6 semanas após a fase aguda da infecção, surgem novos marcadores sorológicos, as imunoglobulinas da classe M (IgM), fase classificada como infecção recente (FIEBIG *et al.*, 2003; MELHUIH; LEWTHWAITE, 2018). Após a infecção aguda, os níveis de RNA do HIV diminuem até chegar a um equilíbrio. Nesta fase os sintomas raramente aparecem, com duração de 120 dias a 10 anos, o que chamamos de fase de latência clínica ou fase crônica (MELHUIH; LEWTHWAITE, 2018).

Devido a alta taxa de replicação do HIV, bem como a queda na taxa de células T CD4+, é esperado que para as pessoas que vivem com HIV e não estão em tratamento antirretroviral atinjam a fase de progressão da doença, que sejam casos de pacientes que desenvolvam a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids), levando a uma ampla variedade de anormalidades imunológicas, cardiovasculares, hepáticas, renais, além de várias outras morbidades comuns (DEEKS *et al.*, 2015).

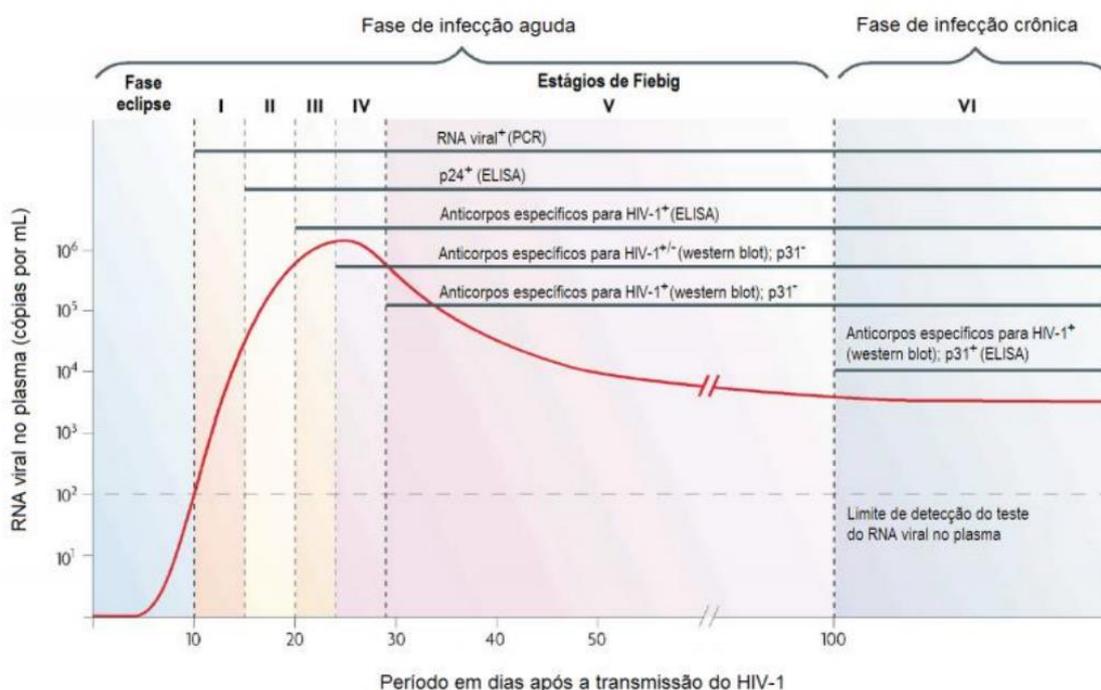
Para indivíduos em tratamento antirretroviral com boa adesão a terapia medicamentosa, a supressão viral ocorre rapidamente, nesse caso as chances de desenvolverem aids são muito baixas (NSANZIMANA *et al.*, 2015). Quanto mais tarde o tratamento é iniciado, menores são as chances de sobrevivência, comparáveis às observadas na era pre-HAART (CELESIA *et al.*, 2013).

Devido à menor sobrevivência de indivíduos não tratados, o Ministério da Saúde criou duas estratégias para diminuir o número de casos de aids no Brasil. Primeiramente, todas as pessoas que testarem positivo para o HIV e tiverem seu diagnóstico confirmado podem entrar em tratamento, uma das estratégias envolvidas na mandala da prevenção combinada (tratar todas as pessoas vivendo com HIV/aids). Além disso, as pessoas que tiverem seu diagnóstico confirmado têm a possibilidade de iniciar seu tratamento em até 7 dias (BRASIL, 2018). Essas medidas exigem que os serviços de saúde estejam preparados para oferecer diagnóstico e tratamento seguro e em tempo oportuno para todos os seus usuários.

Possuir uma compreensão detalhada do tempo de curso da viremia e da soroconversão, durante a infecção primária pelo HIV, é pré-requisito importante para entender e aperfeiçoar os fluxogramas diagnósticos. Nesse sentido, Fiebig e colaboradores (2003) propuseram um sistema de estagiamento laboratorial da infecção recente pelo HIV-1, que inclui também projeções da duração de cada estágio, com base no padrão de reatividade de diferentes ensaios – pesquisa de RNA viral, antígeno p24, imunoenaios de terceira geração e *Western blot*.

Esta proposta permite que a reatividade dos diferentes tipos de ensaios para a detecção da infecção pelo HIV progrida sequencialmente e permita que, a cada aparecimento de um novo marcador para o HIV, seja atribuído um estágio à infecção (Figura 4).

Figura 4 – Estágios da infecção recente pelo HIV-1 com base no padrão de reatividade de diferentes ensaios laboratoriais.



Fonte: BRASIL, 2018.

2.3 A epidemiologia da infecção pelo HIV

Segundo as estatísticas globais do HIV, divulgadas pela UNAIDS referentes ao ano de 2021, aproximadamente, 38,4 milhões [33,9 milhões a 43,8 milhões] de pessoas vivem com o HIV em todo o mundo. Neste mesmo ano, a

incidência mundial desta infecção foi de 1,7 milhões [1,1 a 2 milhões] de casos desta infecção (UNAIDS, 2022).

Estima-se que 36,7 milhões das pessoas vivendo com HIV tenham idade maior ou igual a 15 anos e que 54%, sejam do sexo feminino (UNAIDS, 2022). Embora estes dados variem entre os países e regiões, o número de pessoas vivendo com HIV ainda é muito alto, tornando esta infecção um grande problema de saúde pública a nível mundial.

Algumas regiões continuam sendo as mais afetadas por esta infecção, como a África Subsaariana, que é severamente afetada por este problema, com 1 a cada 20 adultos vivendo com HIV e respondendo por, aproximadamente, 71% das pessoas vivendo com HIV em todo o mundo. Nesta região 6 de cada 7 novas infecções pelo HIV ocorrem em mulheres jovens e meninas de 15 a 24 anos de idade, correspondendo a 63% das novas infecções pelo HIV em 2021 (UNAIDS, 2022).

Dados da prevalência do HIV na América Latina revelaram o número de 2,2 milhões de pessoas vivendo com esta infecção, com uma incidência de 110 mil casos ao ano em 2021. Porém, de maneira contraditória, apenas, 69% da população deste continente tem acesso a terapia antirretroviral contra o HIV (UNAIDS, 2022).

No Brasil, a prevalência da infecção pelo HIV na população geral é de 0,4%. Porém, existe uma disparidade da prevalência desta infecção em grupos populacionais distintos. A prevalência da infecção pelo HIV é significativamente mais elevada e segue em ascensão entre as populações-chave, o que permite afirmar que a epidemia brasileira do HIV possui caráter concentrado (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2016).

Informações do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (DCCI/SVS/MS) mostram que, no período de 2007 a junho de 2021, foram notificados no SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) 381.793 casos de HIV no Brasil. Sendo 141.025 gestantes e um total de 10.417 óbitos em decorrência do HIV (BRASIL, 2021).

A região Centro-Oeste aparece em quinto lugar dentre as regiões brasileiras. Apresenta uma prevalência de 7,7% de pessoas vivendo com HIV, em número absoluto, aproximadamente, 29.545 casos notificados. No estado de

Mato Grosso do Sul, de 2007 a 2021, foram notificados no SINAN 5.182 casos de HIV (BRASIL, 2021).

Embora estes dados estejam divulgados nos Boletins Epidemiológicos do Ministério da Saúde e destacando que o HIV e a aids estão na Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças (BRASIL, 2020b), é importante lembrar que, no período de 2019 a 2021, houve subnotificação de casos de HIV, em virtude da mobilização local dos profissionais de saúde ocasionada pela pandemia de covid-19 (BRASIL, 2021).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define as populações chave como aquelas que, devido a comportamentos potencialmente de alto risco e grande vulnerabilidade social, possuem maior probabilidade de adquirir HIV, outras IST e hepatites virais, independentemente do tipo de epidemia ou do contexto local (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Estudos epidemiológicos recentes em segmentos populacionais específicos (gays, outros homens que fazem sexo com homens, travestis, mulheres trans e trabalhadoras do sexo cisgênero) corroboram a afirmativa de que estes têm sido os grupos mais afetados pela epidemia. Assim, tais grupos requerem maiores investimentos na gestão e na organização dos serviços de saúde, tanto em relação ao HIV como a outros agravos (KERR, 2017b; SZWARCOWALD, 2016; GRINSZTEJN *et al.*, 2017).

Diante do quadro epidemiológico mundial em relação aos grupos mais expostos a infecção pelo HIV, foi necessário que diversos países desenvolvessem medidas globais de prevenção e assistência a PVHIV, como mudança no perfil dos serviços ofertados e investimentos nas políticas públicas de saúde.

Para que houvesse o comprometimento destes países, ou ao menos a maioria deles, em 2014, durante a Conferência de Paris, criou-se o compromisso de que, ao trabalhar em conjunto, as cidades e estados signatários, consigam acelerar as ações locais para erradicar com as epidemias de HIV, tuberculose e hepatites virais em seus respectivos territórios até 2030. A meta, apesar de desafiadora dependerá do comprometimento de todos para que tenha sucesso (UNAIDS, 2021).

Para que este desafio se torne possível foram investidos bilhões de dólares visando desde a qualificação profissional até a visão estrutural dos

serviços de saúde pública no país (UNAIDS, 2018). Há alguns anos atrás, o SUS se fortalecia para implementar centros regionais especializados no tratamento de HIV e aids. Porém, esta visão mudou a partir de 2013, quando municípios o processo de descentralização do cuidado do paciente vivendo com HIV na atenção primária se tornou uma realidade. Neste contexto, diversas inovações no manejo da infecção pelo HIV foram incorporadas no SUS como a terapia combinada, a recomendação de tratamento antirretroviral a todas as pessoas vivendo com HIV e a profilaxia pré-exposição (GRANICH R, WILLIAMS B, MONTANER J, ZUNIGA JM.; 2017).

A Declaração de Paris, atualizada em 2021, está vinculada a metas globais 95-95-95, que significa que 95% das pessoas devem conhecer seu diagnóstico positivo para HIV, 95% das que conhecem seu diagnóstico, estejam em tratamento, e 95% das pessoas que vivem com HIV e estejam em tratamento, estejam com a carga viral suprimida (UNAIDS, 2021).

As propostas ministeriais do Brasil corroboram com as metas globais. A ampla oferta de testes rápidos para o diagnóstico de HIV e, os autotestes, distribuídos aos pares, e o tratamento para todas as pessoas vivendo com HIV já é uma realidade executada. Sendo assim, os esforços precisam ser direcionados para a retenção e adesão dos usuários às terapias antirretrovirais, tornando-os pacientes com carga viral indetectável e, posteriormente, intransmissíveis (BRASIL, 2022).

Para que as medidas de saúde pública tenham sucesso em território nacional, é necessário que os gestores conheçam a realidade de cada região, quais os grupos populacionais mais acometidos por esta infecção e, principalmente, quais as barreiras de acesso do usuário aos serviços de saúde. Fomentando estratégias para impedir a transmissão da infecção pelo HIV, oferecendo vigilância, prevenção, diagnóstico e cuidado integral no campo do HIV/aids e outras IST (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

As estratégias de prevenção têm papel preponderante na resposta brasileira ao enfrentamento da epidemia do HIV e da aids. E assim, como realizado no combate a outras epidemias será necessário incorporar novas tecnologias a disposição da saúde, ferramentas que sejam capazes de aproximar e vincular as populações chave e prioritária aos serviços de saúde.

2.4 Transmissão do HIV

As principais formas de transmissão da infecção pelo HIV são por meio de relações sexuais desprotegidas, via sanguínea ou via vertical. O contato com hemoderivados, sêmen, secreções retais e vaginais a partir de uma pessoa vivendo com HIV (PVHIV) sem o tratamento com o uso de antirretrovirais, constitui uma exposição de risco para a infecção pelo HIV (BRASIL, 2020).

Apesar da transmissão por meio de relações sexuais desprotegidas ser extremamente eficiente, este risco é variável. Deve-se considerar a fase da infecção, o uso ou não de antirretrovirais para o tratamento do HIV, a carga viral e a presença de lesões e úlceras na região genital. Nos casos em que a PVHIV esteja em fase aguda da infecção ou aids, sem tratamento e com carga viral alta a chance de transmissão da infecção pelo HIV é proporcionalmente maior (ATTIA *et al.*, 2009; WAWER *et al.*, 2005).

A transmissão sanguínea está frequentemente associada ao uso de drogas injetáveis, especificamente, no compartilhamento de agulhas, seringas e outros equipamentos perfurocortantes utilizados no uso de drogas injetáveis e inalatórias (BRASIL, 2019). Esta via adquire importância crescente entre as pessoas que usam drogas injetáveis (PUDI), tanto na transmissão do HIV, quanto na transmissão de outras infecções virais, exemplo a hepatite C (SHAYAN *et al.*, 2021).

Outra possibilidade de transmissão por meio de contato com hemoderivados ocorre devido ao contato com materiais biológicos, durante acidentes com materiais perfurocortantes (BRASIL, 2019). Porém, estima-se que, o risco médio de se infectar pelo HIV, após uma exposição percutânea a sangue contaminado, seja de, aproximadamente, 0,3% (BRASIL, 2009).

A transmissão vertical do HIV, que ocorre da mãe pessoa vivendo com HIV para o filho, pode ocorrer em qualquer fase do ciclo gravídico-puerperal e se constitui num importante mecanismo de transmissão, mesmo que passível de prevenção. O momento mais crítico é o parto, quando a chance de transmissão é de, aproximadamente, 65%. Nas últimas semanas de gestação, o risco é elevado em relação ao início da gestação, estando em torno de 35% e, o aleitamento materno não é indicado nestes casos (BRASIL, 2014).

É fundamental destacar que para todas as possíveis formas de transmissão do HIV, existem formas de prevenção, altamente eficientes e capazes de impedir a transmissão. Os esforços a nível de prevenção são crescentes e possibilitam que cada pessoa escolha a melhor maneira de se prevenir.

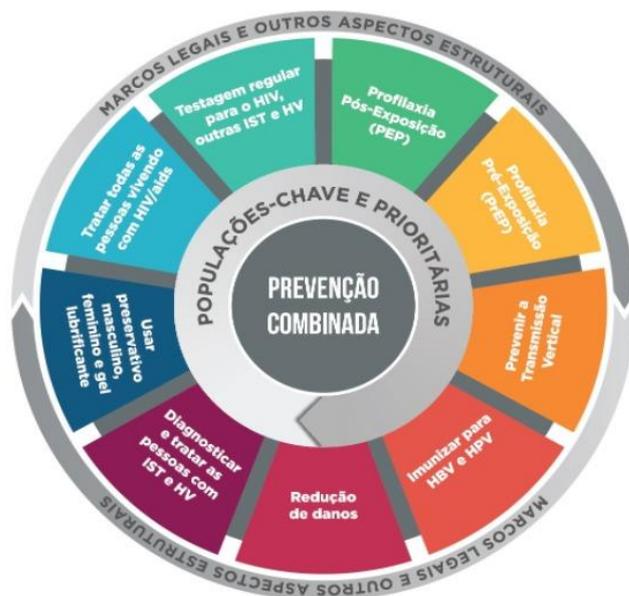
2.5 Prevenção da infecção pelo HIV

Atualmente, as estratégias de prevenção da transmissão do HIV possuem uma visão ampla, com opções seguras e variadas para que o indivíduo seja capaz de decidir qual o melhor método de prevenção para sua realidade. Este novo conjunto de estratégias é denominado como Prevenção Combinada (UNAIDS, 2021).

O conceito de Prevenção Combinada do HIV se ancora na abordagem de sugerir que o cuidado em saúde pode ser a associação concomitante de diferentes ações de prevenção, tanto em relação ao HIV quanto aos fatores associados à infecção, sendo este o ponto de partida para sua conceituação (BRASIL, 2017a).

É uma estratégia que faz uso simultâneo de diferentes abordagens de prevenção (biomédica, comportamental e estrutural) para obter uma resposta frente ao enfrentamento da transmissão do HIV e outras IST. Podendo ser aplicadas de maneira que atinja múltiplos públicos nos níveis individual, social, comunitário e entre relacionamentos (BRASIL 2022) (Figura 5).

Figura 5 – Representação Gráfica da Mandala da Prevenção Combinada



Fonte: BRASIL, 2022.

As intervenções biomédicas se baseiam na redução do risco de exposição e estão diretamente relacionadas com as práticas sexuais de maior risco para a infecção pelo HIV. Neste caso, são estratificadas em dois grupos: intervenções biomédicas clássicas, que utilizam barreiras físicas de prevenção, sendo elas: uso regular de preservativo durante as relações sexuais e uso de gel lubrificante. E intervenções biomédicas baseadas no uso de antirretrovirais (ARV): tratamento para todas as pessoas vivendo com HIV (TTP), profilaxia pós-exposição (PEP) e profilaxia pré-exposição (PrEP) (BRASIL, 2022).

Para as intervenções comportamentais, as ações contribuem para a formação da percepção de exposição ao risco de aquisição do HIV e outras ISTs de forma individual ou em grupo. São estratégias que buscam divulgar informações confiáveis sobre transmissão e prevenção desta infecção. Como por exemplo, o incentivo ao uso do preservativo interno e externo durante as relações sexuais, incentivo a testagem regular, aconselhamento sobre HIV e outras ISTs, importância da adesão as intervenções biomédicas, vinculação aos serviços de saúde, redução de danos para pessoas que usam álcool e outras drogas, estratégias de comunicação e educação aos pares (BRASIL, 2022).

Por fim, as intervenções estruturais visam conscientizar as dificuldades de grupos que se encontram em situação de vulnerabilidade social. Ações que

envolvem o enfrentamento ao preconceito, estigma, discriminação ou alienação dos direitos e garantias fundamentais da dignidade humana. Neste sentido, encontramos: racismo, sexismo, preconceito em relação a identidade de gênero e outros (BRASIL, 2022).

Figura 6 – Intervenções da prevenção combinada

DIMENSÃO ESTRUTURAL	DIMENSÃO COMPORTAMENTAL	DIMENSÃO BIOMÉDICA
<ul style="list-style-type: none"> • Políticas públicas • Arcabouço legal e normativo • Contexto, condições socioambientais e determinantes sociais • Cultura, moral e religiões • Economia, financiamentos, acesso a trabalho e renda • Desigualdades de raça e gênero • Violências • Redução de danos (dimensão legal; criminalização) 	<ul style="list-style-type: none"> • Informação, Comunicação e Educação • Acolhimento, aconselhamento e autocuidado • Adesão e vinculação • Redução de danos (medidas preventivas adotadas, singularmente, para diminuir riscos e danos associados às práticas) 	<ul style="list-style-type: none"> • Testes • Insumos de prevenção e redução de danos (oferta de insumos para o não compartilhamento de objetos) • Prevenção da Transmissão Vertical • Imunização • Tratamento de IST • Redução de danos (medidas preventivas adotadas, singularmente, para diminuir riscos e danos associados às práticas) • Tratamento e cuidado integral • Terapia antirretroviral • Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) • Profilaxia Pós-Exposição (PEP)

Fonte: BRASIL, 2021.

2.5.1. Profilaxia pós-exposição ao HIV (PEP)

A PEP é uma das intervenções biomédicas de prevenção à infecção pelo HIV. Esta medida de prevenção, assim como as demais que compõem a prevenção combinada, foi disponibilizada gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em 1999 para alguns grupos populacionais. Atualmente, pode ser utilizada por qualquer pessoa que tenha sido exposto potencialmente ao HIV (BRASIL, 2019).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-Exposição (PEP) de risco à infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais (PCDT-PEP), o esquema preferencial de PEP para pessoas com mais de 13 anos ou 35 kg, sem coinfeção, que não esteja gestante, é o uso de três medicamentos antirretrovirais, fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) 300mg com lamivudina (3TC) 300mg e dolutegravir sódico (DTG) 50mg. Esse esquema de medicamentos deve ser iniciado, no máximo, 72 (setenta e duas) horas após a exposição ao HIV (LEWIS, 2020).

Considerando as orientações do PCDT-PEP é necessário o uso diário destas medicações ao longo de 28 dias ininterruptos. Desde 2015, para facilitar o entendimento dos profissionais de saúde e dos usuários, o esquema antirretroviral PEP de prevenção ao HIV foi simplificado, passando a ser recomendado pelo risco da situação de exposição ao HIV e não mais por categoria de risco (exposição sexual consentida, violência sexual, acidente com material biológico) (BRASIL, 2015).

Ensaio clínicos utilizando a PEP em grupos de HSH mostraram a eficácia desta medida de prevenção, mesmo em situações em que a adesão ao esquema antirretroviral foi inferior a 100%. Foi demonstrado que esta medida de intervenção biomédica possui baixo custo e promove resultados significativos na prevenção à infecção pelo HIV (KAHN *et al.*, 2001; LANDOVITZ *et al.*, 2011; SCHECHTER *et al.*, 2004).

Segundo os dados obtidos no Relatório de Monitoramento do HIV o número de dispensações de PEP é crescente. Tornando-se uma ferramenta importante para auxiliar no combate da cadeia de transmissão da infecção pelo HIV (BRASIL, 2016a). Sendo assim, são necessários esforços conjuntos para fortalecer esta medida de prevenção e torná-la cada vez mais acessível a um maior número de pessoas.

2.5.2 Profilaxia Pré – Exposição ao HIV (PrEP).

A PrEP consiste em uma outra opção de intervenção biomédica dentre as medidas que compõem a Prevenção Combinada. Neste método de prevenção temos o uso de dois antirretrovirais orais associados (200 mg emtricitabina e 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxil). Com o uso regular

destes medicamentos é possível prevenir-se contra a aquisição do HIV, mesmo em situações de exposição a este vírus (BRASIL, 2022).

O mecanismo de ação desta associação se deve à inibição da atividade da transcriptase reversa do HIV-1 e competem com diferentes substratos naturais da enzima que se incorporam a cadeia do DNA proviral, assim causando a terminação da cadeia.

~~Interrompendo a transmissão da infecção causada pelo HIV.~~

Com o aumento da incidência do HIV em algumas populações chave, como gays e outros HSH, pessoas trans e trabalhadores do sexo, as políticas públicas brasileiras precisavam implantar medidas de prevenção capazes de atender as necessidades dessa população (LUZ; BENZAKEN, 2018). Sendo assim, em 29 de maio de 2017 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autoriza o uso do TRUVADA® (emtricitabina e fumarato de tenofovir disoproxil) em todo território nacional. E em dezembro deste mesmo ano, o Ministério da Saúde incorpora a PrEP à estratégia de prevenção combinada (PORTAL BRASIL, 2017).

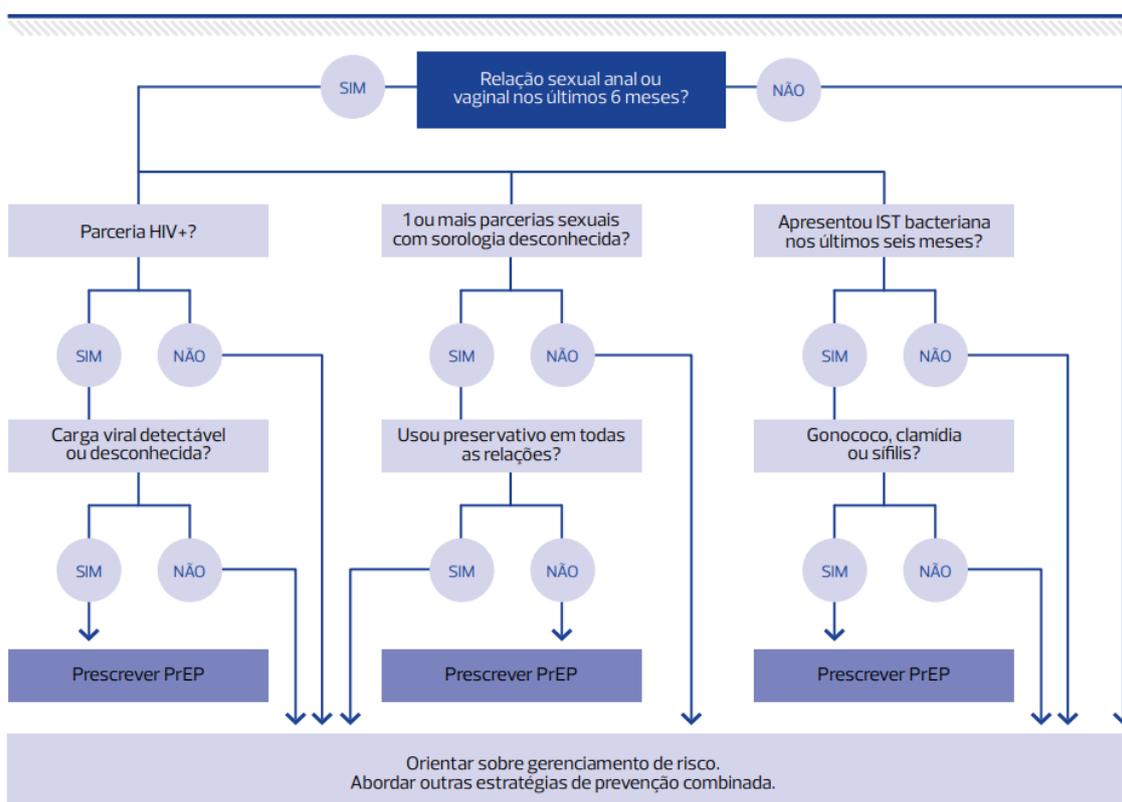
Esta implementação baseou-se em estudos como o PrEP Brasil, em que foram incluídos HSH, travestis e mulheres transexuais com risco de adquirir a infecção pelo HIV, nas cidades de São Paulo, Rio de Janeiro e Porto Alegre, no período de 2014 a 2016. Neste estudo observou-se que, na faixa etária entre 18 a 24 anos, houve maior retenção e adesão à profilaxia. Estes resultados demonstraram que, para este público jovem, medidas de prevenção como a PrEP seriam eficientes (GRINSZTEJN, 2018).

Outro dado relevante para a implantação desta prevenção foi o aumento no número de casos positivos para a infecção pelo HIV entre a população de 15 a 29 anos (BRASIL, 2020). Dessa forma, a última atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco a Infecção pelo HIV (PCDT-PrEP) incluiu pessoas acima de 15 anos e 35 kg ou mais, que sejam sexualmente ativas e estejam sob risco elevado de aquisição do HIV como usuários que podem se beneficiar com o uso de PrEP (BRASIL, 2022).

Vale destacar que o simples pertencimento a um desses grupos não é indicativo de uso de PrEP, esta indicação está relacionada com os fatores comportamentais como práticas sexuais, as parcerias e os contextos específicos

de cada indivíduo que o expõe à uma situação de vulnerabilidade, tornando-a com risco aumentado para a aquisição do HIV (BRASIL, 2022). No protocolo clínico encontramos um fluxograma que norteia o indicativo desta profilaxia (Figura 7).

Figura 7 – Avaliação de indicativo de PrEP em Adultos Sexualmente Ativos



Fonte: DCCI/SVS/MS, 2022.

Após a avaliação do indicativo de PrEP é necessário que o profissional de saúde seja capaz de auxiliar o usuário na gestão de risco a aquisição do HIV considerando suas próprias práticas sexuais. Esta escuta ativa e a propiciação de um ambiente favorável faz a vinculação deste usuário ao sistema de saúde, um dos itens que compõe a mandala da prevenção combinada. Este gerenciamento de risco deve levar em conta as práticas sexuais, hábitos e crenças culturais de cada indivíduo. Destacando que os usuários do sistema de saúde têm condições de decidir quais métodos de prevenção serão utilizados

desde que tenham informações verídicas sobre cada uma delas (KERR, 2017; SZWARCOWALD, 2016; GRINSZTEJN *et al.*, 2017)

Por se tratar de uma intervenção recentemente implementada é necessário divulgar que estudos já demonstraram a eficácia, segurança e efetividade da PrEP como uma medida de prevenção a aquisição do HIV (FONNER *et al.*, 2016).

O estudo Iniciativa Profilaxia Pré-Exposição (iPrex) avaliou a segurança e eficácia do uso de um comprimido de emtricitabina e o fumarato de tenofovir disoproxil, diariamente, na prevenção a infecção pelo HIV. Este estudo foi realizado em 11 centros espalhados pelo mundo e no Brasil as cidades de São Paulo e Rio de Janeiro foram os pioneiros (DEUTSCH *et al.*, 2015).

Os resultados indicaram que a Profilaxia Pré-exposição (PrEP) forneceu proteção adicional significativa contra a infecção pelo HIV entre HSH. Os participantes que relataram usar um comprimido em 50% ou mais dos dias, tiveram 50,2% menos risco de se infectar com o HIV. Aqueles que relataram usar a PrEP em 90% ou mais dos dias tiveram eficácia de 72,8% (GLIDEN *et al.*, 2015). Além disso, em participantes com níveis sanguíneos detectáveis do medicamento, a redução da incidência do HIV foi de 95% (GRANT *et al.*, 2010).

Em estudos com a população heterossexual cisgênero, a eficácia da PrEP foi em torno de 62%, sendo 49% para as mulheres e 80% para os homens que participaram da pesquisa (COSTA *et al.*, 2015). Em casais heterossexuais sorodiferentes esta eficácia se manteve, houve uma redução de 75% em relação ao risco de aquisição do HIV, conforme publicado no estudo Partners PrEP (BENEVIDES *et al.*, 2021).

Outro público de usuários de PrEP que se expõe em uma maior frequência por meio da transmissão sanguínea, são as pessoas que usam drogas injetáveis (PUDI). O estudo Bangkok demonstrou a eficácia da PrEP para as PUDI, com uma redução de 49% no risco de infecção ao HIV com o uso diário de PrEP oral, diariamente (CHOOPANYA *et al.*, 2013).

Outras literaturas mostram que, em diversos outros esquemas terapêuticos e para outros públicos, esta profilaxia continua se mostrando eficaz. É o caso do estudo ImPrEP realizado com HSH cisgênero, mulheres transexuais e travestis, na América Latina, (Brasil, Peru e México). Este estudo demonstrou que iniciar a PrEP no mesmo dia em que o paciente realiza os testes sorológicos

e as consultas gera maior adesão à PrEP. Reduzindo um dos maiores problemas encontrados e que comprometem os resultados propostos por esta profilaxia (PIMENTA *et al.*, 2022).

Em relação ao esquema terapêutico de uso diário da medicação antirretroviral o estudo IPERGAY mostra resultados distintos a partir do uso de PrEP sob demanda. Neste esquema é necessário tomar 2 doses da medicação de 2 a 24 horas antes da relação sexual. E caso a relação aconteça o usuário tomará 1 comprimido em até 24 horas após a relação sexual e outro comprimido 48 horas após a relação sexual, em um esquema de (2:1:1). O estudo IPERGAY revelou uma redução de 86% no risco de aquisição do HIV para pacientes que não tomam 1 comprimido ao dia regularmente (MOLINA *et al.*, 2017).

Porém, é importante destacar que, até o momento, o Ministério da Saúde não autoriza a prescrição do esquema sob demanda para os pacientes que fazem uso de PrEP, sendo autorizada a prescrição, apenas, do esquema convencional, uso diário do antirretroviral (BRASIL, 2022).

Em relação ao esquema convencional de PrEP e levando em consideração as informações reveladas pelos estudos científicos, a nova versão do protocolo (PCDT-PrEP) apresenta pequenas alterações no esquema terapêutico. A partir de agora, será necessário iniciar o esquema com uma dose de ataque de 2 comprimidos de PrEP no primeiro dia, seguindo com 1 comprimido ao dia, regularmente (BRASIL, 2022).

O seguimento dos pacientes continuará em intervalos curtos de 90 dias, ocasião em que devem ser realizados testes sorológicos para HIV, sífilis, hepatite C (HCV) e beta HCG (Gonadotrofina coriônica humana), quando indicado. A dosagem de creatinina passará a ser realizada a cada 180 dias. E o exame para diagnóstico de hepatite B será solicitado anualmente (BRASIL, 2022).

Como discutido anteriormente, alguns grupos populacionais estão em situação de risco aumentado para a aquisição da infecção pelo HIV, devido as suas vulnerabilidades específicas. Neste caso, elas precisam ser priorizadas no atendimento e oferta de PrEP pelo SUS.

Estudos realizados no Brasil revelam que, a prevalência da infecção pelo HIV é de 5,3% em mulheres cisgênero profissionais do sexo, de 5,9% entre pessoas que usam drogas (exceto álcool e maconha), de 18,4% entre gays e HSH, 31,2% entre mulheres trans e travestis. Enquanto, na população geral

estes números são de 0,4%. Demonstrando, portanto, que a infecção pelo HIV está concentrada em determinados seguimentos populacionais que estão em situação de vulnerabilidade para esta infecção (BRASIL, 2021).

Estes dados revelam que as medidas de prevenção a aquisição do HIV precisam ser amplamente divulgadas para que cheguem até os grupos populacionais mais atingidos por esta infecção. Os esforços das políticas públicas são contínuos. Hoje em dia, além do esquema antirretroviral estar disponível gratuitamente, o seguimento foi ampliado para os profissionais médicos e enfermeiros de toda a rede pública de saúde, bem como aos profissionais médicos da rede privada (BRASIL, 2022).

Os dados expostos no Painel PrEP revelam que houve uma redução da continuidade da PrEP. Em janeiro de 2018, havia 64 mil indivíduos em uso de PrEP, enquanto em abril de 2022 este número caiu para 39 mil indivíduos em uso contínuo. Com essas informações, cabem aos gestores das políticas públicas fomentarem as explicações para a queda no seguimento desta profilaxia (Painel PrEP, 2022). De alguma forma, as medidas de prevenção não estão atendendo ao seu público-alvo.

Informações extraídas do Relatório de implantação da Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) no Brasil revelam que, apesar da maior prevalência da infecção pelo HIV estar concentrada entre as mulheres transgênero e travestis, este público tem baixa vinculação à PrEP, conforme mostra a figura 8 abaixo (BRASIL, 2019).

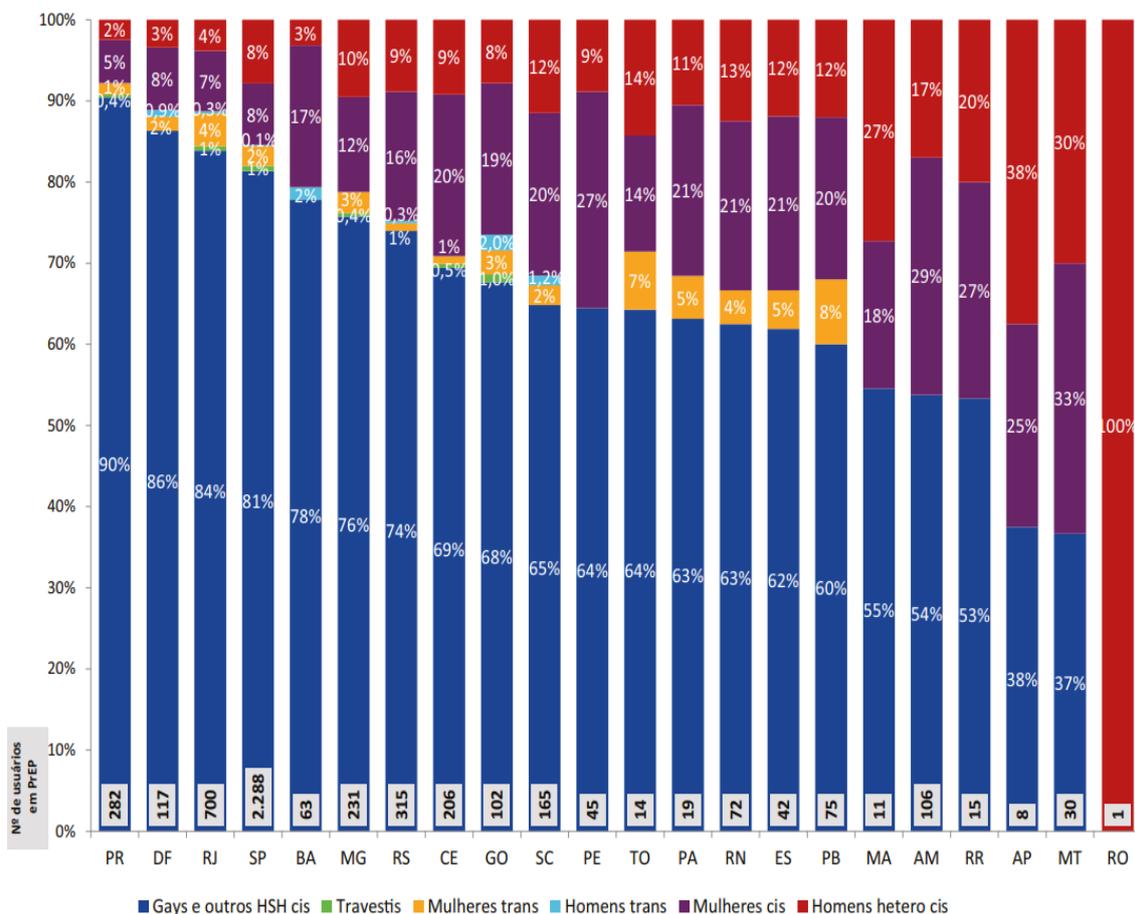
Na Figura 8, é possível perceber que, apesar das travestis apresentarem uma prevalência nacional para a infecção pelo HIV de 31,2%, representam, apenas, 0,4 a 1% da distribuição de usuários de PrEP em alguns estados e, em outros, esta população nem foi relacionada como usuários dessa profilaxia (BRASIL, 2018).

Em tempo, informamos que os dados locais do Estado de Mato Grosso do Sul não aparecem neste relatório, pois a implantação desta profilaxia ocorreu em julho de 2019, e os dados consolidados para o relatório do ministério da saúde são de janeiro a dezembro de 2018.

Diante do exposto, é urgente que medidas de vinculação desta população sejam executadas pelos elaboradores das políticas públicas. Todos

os esforços a nível de novas tecnologias, facilidade de acesso e diminuição de barreiras ao uso de PrEP precisam ser urgentemente implementados no SUS.

Figura 8 – Distribuição dos usuários em PrEP, por população, no Brasil, janeiro, 2018.



Fonte: BRASIL, 2019.

2.5.2.1 Estratégias de Vinculação da PrEP

A eficácia da PrEP oral na prevenção da aquisição do HIV em populações de HSH e mulheres transgêneros já foi demonstrada em diversos ensaios randomizados e em outros estudos (BRASIL, 2021; COELHO *et al*, 2017; MAYER *et al*, 2020). A eficácia desta prevenção depende da obtenção de níveis protetores desta droga no organismo e está diretamente associada aos índices de adesão do usuário a terapia medicamentosa (BRASIL, 2022; DEUTSCH *et al* 2015).

De acordo com o PCDT-PrEP de 2022, a adesão a esta prevenção deve ser abordada em todas as consultas e dispensações de medicamentos, a partir de uma via de comunicação simples e aberta, fortalecendo o vínculo entre o usuário e o serviço de saúde. Entre as orientações presentes neste protocolo está incluído um item referente à competência do serviço em identificar as melhores estratégias para garantir a adesão do usuário (BRASIL, 2022).

Em abril de 2020, durante a pandemia da Covid-19, foi sancionada a lei que regulamenta a telemedicina, permitindo o atendimento médico por meio de consultas virtuais nos setores da saúde. Sendo assim, as estratégias de prevenção combinada, inclusive a PrEP, podem se valer dos resultados apresentados pelo uso desta tecnologia (BRASIL, 2022b).

Os dispositivos móveis se tornaram relevantes para estabelecer ligações entre os serviços de saúde e a população, oferecendo mais proximidade entre médico e paciente, por exemplo. Sem contar que os *smartphones* representam uma das ferramentas que mais auxiliam a prática da telemedicina, uma vez que, 58% dos brasileiros acessam a internet exclusivamente pelo celular (SILVA; CHAMMAS; NOVAES; 2021).

A tecnologia móvel proporciona aos prescritores desta profilaxia acesso às informações de saúde dos pacientes para realizar o acompanhamento em tempo real dos sinais vitais e dos resultados laboratoriais. Com relação às operadoras de saúde, existem hoje aplicativos integrados aos sistemas de gestão que possibilitam que as instituições de saúde ampliem a integração com os pacientes (SILVA; CHAMMAS; NOVAES, 2021).

Desse modo, acredita-se que uma das importantes estratégias de vinculação de pacientes aos serviços de saúde seja por meio do uso de novas tecnologias digitais. Pois, além de otimizar o tempo e dar celeridade a busca por informações, podem reduzir algumas barreiras de acesso entre usuário e sistema de saúde.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Estudar os aspectos epidemiológicos e moleculares da infecção pelo HIV em homens que fazem sexo com homens/mulheres trans e das infecções sexualmente transmissíveis em usuários de PrEP de Campo Grande, Mato Grosso do Sul.

3.2 Objetivos Específicos

Para realização do objetivo geral da tese foram elencados os seguintes objetivos específicos:

- a. Caracterizar o perfil sociodemográfico e comportamental da infecção pelo HIV em homens que fazem sexo com homens (HSH) e mulheres trans em Campo Grande – MS;
- b. Estimar a prevalência da infecção pelo HIV em HSH e mulheres trans em Campo Grande – MS;
- c. Identificar os principais tipos/subtipos do HIV circulantes nessa população;
- d. Estimar a taxa de incidência de hepatites B e C e sífilis na população usuária de PrEP;
- e. Desenvolver um aplicativo que permita cadastrar lembretes de horários de medicamentos, exames, vacinas, consultas, bem como informativos gerais sobre PrEP.

4 SEPARATA DOS ARTIGOS E PATENTE

Os resultados obtidos na presente tese serão apresentados sob forma de manuscritos submetidos à publicação em revistas científicas indexadas e sob a forma de patente em relação ao software desenvolvido.

4. 1 Artigos

4.1.1 CESAR, G. A.; LAGO, B. V.; ZANINI, P. B.; TANAKA, T. S. O.; BANDEIRA, L. M.; PUGA, M. A. M.; FERNANDES, F. R. P.; PINTO, C. S.; CASTRO, L. S.; FERNANDES, C. E. S.; REZENDE, G. R.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. Differences in risky-sexual behaviors and HIV prevalence between Men Who Have Sex with Men and Transgender Women in the Midwest Brazil. Artigo submetido a publicação na revista PlosOne.

4.1.2 CESAR, G. A.; AMIANTI, C.; TIAGO, R. I.; BANDEIRA, L. M.; BRAZ JUNIOR, R. P.; GUERRERO, A. T. G.; MOTTA-CASTRO, A. R. C. STIs incidence after PrEP initiation in Central Brazil: 2020 – 22. Cohort Study. Artigo a ser submetido à publicação na revista AIDS and Behavior.

4. 2 Patente

4.2.1 Patente 1: AMAURY ANTÔNIO DE CASTRO JUNIOR; ADAIR DA SILVA OLIVEIRA JUNIOR; RODRIGO FUNABASHI JORGE; VALÉRIA QUADROS DOS REIS; JANDER GUIMARÃES FREIRE; NAHRI BALESSENT MOREANO; GABRIELA ALVES CESAR; ANA RITA COIMBRA MOTTA DE CASTRO; ANA TEREZA GOMES GUERRERO; GABRIEL MATIAS DE LIMA SANTOS; LEONARDO FELIPE OLIVEIRA FREITAS; WILLIAS VIEIRA DA SILVA. Certificado de Registro de Computador. BR 512021001589 – 4. Título do Programa Original: PrEProtege. Expedido em 20 de julho de 2021.

4.2.2 Patente 2: AMAURY ANTÔNIO DE CASTRO JUNIOR; ADAIR DA SILVA OLIVEIRA JUNIOR; RODRIGO FUNABASHI JORGE; VALÉRIA QUADROS DOS REIS; JANDER GUIMARÃES FREIRE; NAHRI BALESSENT MOREANO; GABRIELA ALVES CESAR; ANA RITA COIMBRA MOTTA DE CASTRO; ANA TEREZA GOMES GUERRERO; GABRIEL MATIAS DE LIMA SANTOS; LEONARDO FELIPE OLIVEIRA FREITAS; WILLIAS VIEIRA DA SILVA. Certificado de Registro de Computador. BR 512021001590 – 8. Título do Programa Original: PrEProtege. Expedido em 20 de julho de 2021.

4.2.3 Patente 3: AMAURY ANTÔNIO DE CASTRO JUNIOR; ADAIR DA SILVA OLIVEIRA JUNIOR; RODRIGO FUNABASHI JORGE; VALÉRIA QUADROS DOS REIS; JANDER GUIMARÃES FREIRE; NAHRI BALESSENT MOREANO; GABRIELA ALVES CESAR; ANA RITA COIMBRA MOTTA DE CASTRO; ANA TEREZA GOMES GUERRERO; GABRIEL MATIAS DE LIMA SANTOS; LEONARDO FELIPE OLIVEIRA FREITAS; WILLIAS VIEIRA DA SILVA.

Certificado de Registro de Computador. BR 512021001591 – 6. Título do Programa Original: PrEProtege. Expedido em 20 de julho de 2021.

4.1.1 Artigo 1

Differences in risky-sexual behaviors and HIV prevalence between Men Who Have Sex with Men and Transgender Women in the Midwest Brazil

Gabriela Alves Cesar¹, Bárbara Vieira do Lago^{5*}, Tayana Serpa Ortiz Tanaka¹, Priscila Brunini Zanini¹, Larissa Melo Bandeira¹, Marco Antonio Moreira Puga¹, Fernanda Rodas Pires Fernandes¹, Clarice Souza Pinto⁴, Lisie Souza Castro¹, Carlos Eurico dos Santos Fernandes², Grazielli Rocha de Rezende¹, Livia Garcia Bertolacci-Rocha⁶, Ana Rita Coimbra Motta-Castro^{1,3*}

¹Laboratory of Clinical Immunology, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil.

²Laboratory of General Pathology, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil.

³Laboratory of Molecular Virology, Oswaldo Cruz Foundation, Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil.

⁴Secretary of Health of the State of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil

⁵Laboratory of Viral Hepatitis, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

⁶Faculty of Pharmacy, Federal University of Goiás, Goiânia, GO, Brazil.

*Correspondence to Barbara Vieira do Lago (barbaravlago@gmail.com) and Ana Rita Coimbra Motta-Castro (ana.castro@fiocruz.br)

Abstract

Men who have sex with men (MSM) and transgender women (TW) are disproportionately affected by HIV infection. This cross-sectional study aimed to assess the HIV-1/2 prevalence, risk factors and HIV molecular features of MSM and TW from Midwest Brazil. Total of 430 participants (278 MSM and 152 TW) were interviewed and tested for HIV-1/2 infection. The prevalence of HIV-1 infection among the subjects enrolled in this study was 14.4% (9.0% among MSM and 24% among TW; $p < 0.001$). The factor independently associated with HIV-1 infection among MSM was being 30 years-old or older. Among TW individuals, having suffered sexual coercion, lifetime syphilis infection and hepatitis C virus exposure were associated with HIV-1 infection. Phylogenetic analyses classified 65% sequences as subtype B and 35% as possible recombinants. All but one recombinant sample were from TW individuals. Differences in sexual risk behaviors and high HIV-1 prevalence were observed between MSM and TW, highlighting the urgent need to develop specific HIV interventions targeted for key populations.

Key words: Men who have sex with men; transgender women; HIV; risk factors

Introduction

Since the first case of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) in the world, in 1981, human immunodeficiency virus (HIV) infection has reached pandemic proportions (1). According to UNAIDS (2020), it is estimated that 38 million (31.6 – 44.5 million) people were living with HIV/AIDS (PLWHA) in the world (2). In Brazil, HIV prevalence among the general population is around 0.43% and it is estimated that nearly 1,045,355 Brazilians were living with HIV/AIDS until mid-year 2021 (3).

Studies conducted in Brazil showed a higher prevalence of HIV-1 infection among MSM and TW when compared to the general population. In São Paulo,

Veras *et al.* estimated an HIV prevalence of 15.4% in MSM (4). A study conducted by Kerr *et al.* using respondent-driven sampling (RDS) in ten Brazilian cities, found an overall HIV prevalence of 14.2% when analyzed all cities together, ranging from 5.2% to 23.7% (5). MSM and TW are vulnerable to HIV acquisition due to sexual risk behaviors (3,6), including unprotected sexual practices (7-9), multiple sexual partners, and, in some cases, prostitution (10,11).

Although some studies have reported HIV prevalence among MSM in Brazil (4,5), few data have been published on HIV prevalence, associated risk factors, and molecular features of MSM and TW facing their distinct realities. This cross-sectional study highlights the differences in socio-demographic characteristics and sexual behaviours between MSM and TW to appropriately address public health policies to these key populations, in order to minimize gaps in HIV prevention and control.

Methods

Study Sample

This cross-sectional study was conducted in Campo Grande, Mato Grosso do Sul (MS), Midwest Brazil, between November 2011 and September 2013. All the methodology regarding the recruitment of the participants is described in the study conducted by Fernandes *et al.* (12). Briefly, the convenience sampling method was used to recruit two groups of participants, MSM and TW, through the self-designation of the participants during the study interview. TW were defined as individuals who were borne male but had the opposite gender identity. This group included transvestites or crossdressers (individuals who wear clothes or objects associated with the female gender) and male-to-female transsexuals (those who modified their body by surgery or

hormone therapy to obtain a feminine physical appearance). Primarily, participants were selected by partnering with Mato Grosso do Sul State Association of Transvestites and Transsexuals and Reference Center for Human Rights in the Prevention and Combat of Homophobia. Other recruitment locations of study subjects were also included, such as public (parks, square, streets, etc.) and private (nightclubs, saunas, brothels, etc.) places. Individuals who were born male, older than 18 years old who self-reported sexual intercourse with other men in the preceding 12 months were eligible to participate.

Written informed consent was obtained from all participants. Posteriorly, participant's data were collected through a face-to-face interview by trained professionals using a structured questionnaire regarding sociodemographic characteristics, such as alcohol and drug consumption (injection and non-injection drugs), history of blood transfusion, tattoos/piercings, and sexual behavior including age at first sexual intercourse, history of exchange sex for money, number of sexual partners in the last week, use of condoms with a male sexual partner in the last anal and oral intercourse, have had sex with a female partner in the last year, had experienced sexual coercion, performing different sexual practices (the practice of fingering/fisting, rimming, sadism and/or masochism, shared sex toys, water sports, group sex, and others).

Afterward, blood specimens were obtained from each participant and tested for HIV, hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), and syphilis infections. For all volunteers were offered free lubricant gel, condom packs, and risk reduction counseling about STIs. All participants who tested positive for anti-HIV were referred to medical care at the Reference Center for Infectious and Parasitic Diseases from Campo Grande, MS.

The HIV infection was determined using enzyme linked-immunosorbent assay (ELISA) (Murex, Kyalami, South Africa). EIA-reactive samples were confirmed by Western Blot assay (Novopath HIV-1, Immunoblot, Bio-Rad, Barcelona, Spain). The lifetime syphilis (anti-T. pallidum), HCV (anti-HCV), and HBV (HBsAg and total anti-HBc) infections were determined using enzyme immunoassay (EIA).

Information regarding sociodemographic characteristics and sexual behavior were recorded, double-checked, and entered into EPI-INFO 5.0 (Center for Diseases Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA, 1997) statistical software package. Data set of independent variables were previously categorized in subsets and crossbred analysis was prepared with the dependent variable (anti-HIV-positive or negative sample). A binary logistic regression model was considered to estimate de odds ratio, considering the absolute frequency of dependent and independent variables. The SPSS 20.0 software was used for the analysis of the data.

This study was approved by the Research Ethics Committee involving Human Beings of Federal University of Mato Grosso do Sul (nº 158.931).

For molecular analysis, cDNA from each sample was extracted from 200 µL of whole blood using the QIAamp DNA Blood Mini kit (Qiagen, Hilden, Germany) according to the manufacturer's instructions. The partial polymerase gene including protease/reverse transcriptase (PR/RT) was amplified by nested polymerase chain reaction (PCR) and sequenced using combinations of primers previously described (Delatorre *et al.*, 2017), resulting in a fragment of 1261 base pairs. Multiple sequence analyses were performed by using reference sequences from Los Alamos HIV Sequence Database¹ employing the Clustal W program

implemented in MEGA 7.0 software (13). Recombinant profiles were inferred by bootscan analyses with a sliding window of 300 bp, steps of 10 bp and Kimura-2 parameters model using SimPlot 3.5.1 software. Phylogenetic, transmission clusters and drug resistance analyses were detailed in the study conducted by Tanaka *et al.* (14).

Results

Out of 530 individuals who were invited to participate in the study, 430 (81.1%) agreed to answer the questionnaire and collected a blood sample. Among the remaining 100 individuals who could not be included in the study, 30% were under use of alcohol, 20% were less than 18 years old, 10% did not have sexual intercourse with a man in the last 12 months and 40% did not want to be submitted to blood collection. Of the 430 eligible individuals, 278 (64.7%) were MSM and 152 (35.3%) were TW (Figure 1). Due to behavioral differences between them, the analyses of these populations were performed separately. Socio-economic, demographic and behavioral characteristics of the two groups were previously described by Fernandes, *et al*, 2015 (Table I). MSM average age was 23 years (from 18 to 61 years), while TW average age was 27 years (from 18 to 70 years). MSM and TW were predominantly unmarried. The level of education was found to be lower among TW (50.0% had less than 10 years of education) than among MSM (49.6% had 10 to 12 years of education). Overall, recreational drug use was reported by 63.8% of TW, while most MSM does not (59.4%). In addition, 52.5% of MSM had their first sexual experience before 15 years old, compared with 30.9% of TW. A total of 76.3% of MSM had one or no male sexual partner in the last 7 days, while about a half (46.7%) of TW reported

more than 10 male sexual partners in the last 7 days. Both groups reported high frequency of irregular condom use in the last oral and anal intercourse. Had already received money or goods for sex was almost five times more frequent among TW (75.7%) than among MSM (18,8%). Both groups reported having sex with a female partner in the past 12 months and having ever experienced sexual coercion. Ever having engaged in different sexual practices was two times more frequent among TW (57.7%) than among MSM (27.5%) (Tables II and III).

The prevalence of HIV-1 infection in both groups was 14.4% (62/430; 95% CI: 11.3 to 18.2). However, HIV-1 prevalence was significantly higher in TW 24,3% (37/152; 95% CI: 17.5 to 31.2) than in MSM 9.0% (25/278; 95% CI: 5.6 to 12.4) ($p<0.001$).

Univariate and multivariate analysis were conducted in order to access the risk factors associated with HIV-1 infection. Among TW, have been experienced sexual coercion, lifetime syphilis infection and HCV exposure were associated with HIV-1 infection, while HBV exposure showed a tendency of association. (Table II). Among MSM, after adjusting for significant variables identified on univariate analysis, be 30 years of age or more was identified as independent correlated with HIV-1 infection (Table III).

From all 62 anti-HIV positive individuals, 51.6% (32/62) tested positive for cDNA by qualitative PCR and 20 had detectable HIV-RNA in the quantitative test. Mean viral load was 5.57 ± 1.42 log copies/mL. Twenty samples were sequenced, 9 from MSM and 11 from TW. Phylogenetic analyses classified 65% (13/20) sequences as subtype B and 35% (7/20) as possible recombinants (URF_BF1:2, BF1:1, CF1:1, BD:1, BC:1 and F1C:1). All but one recombinant sample were

from TW individuals. Molecular characteristics of sequenced individuals are presented in table IV.

Discussion

Although there is reliable epidemiological information of HIV infection within the LGBT+ community in Brazil (15-18), this is the first study conducted in the Midwest region of Brazil, exploring HIV prevalence, risk factors, and molecular epidemiology among MSM and TW, considering their distinct realities.

According to information provided by UNAIDS, about 0.43% of the Brazilian population are living with HIV (2). Our study reveals that the overall HIV-1 prevalence in MSM and TW (14.0%) is almost thirty-three times higher than that found in the general population, revealing that the HIV epidemic in Brazil is disproportionately concentrated among these key populations. Similar results were found in these same groups in Salvador (6.3%) (19) and in a study carried out in 10 Brazilian cities (14.2%) (5). When we compare our work with studies conducted in other countries, we also found similar data: 15.0% (95% CI: 11.3 to 17.8) in Colombia (20), 5.0% (95% CI: 2.1 to 8.7) in Rhode Island (21) and 7.8% (95% CI: 3.1 to 12.3) in Ukraine (22).

Equally alarming is the finding that the prevalence of HIV-1 among TW is much higher than among MSM (24.0% vs. 9.0%, $p < 0.001$). These different prevalence rates may reflect, in part, social determinants of health, substantial differences in risk sexual behaviors between them and other vulnerabilities, including difficulties to access public healthcare services, gender identity-related stigma, and violence (23, 24). Studies conducted in Brazil have reported high HIV prevalence in TW, ranging from 12-78% (15-18). A meta-analysis of HIV

prevalence from 15 countries demonstrated that TW are 49 times more likely to be HIV positive than other reproductive age adults (30). In Brazil, the estimated odds of HIV infection among TW are over 55-fold higher than the general population (23). In fact, many authors have reported that TW often face stigma and discrimination in the health care environment, leading many of them to avoid health services and HIV/aids prevention programs (25,26,27). It has been demonstrated that Brazilian TW are at higher risk of multiple ways of violence (18,23). According to Benevides & Nogueira (2019) (24), the estimated life expectancy of TW is 35 years old in contrast to 75 years-old for the general Brazilian population. These differences may be due to alarming murder rates of TW in Brazil and, in a lesser proportion, poor health determinants and suicide.

In the present study, sexual violence was associated with HIV-1 infection among TW ($p < 0.003$). This population is targeted for prejudice, family exclusion, and stigmatized jobs, such as engagement in commercial sex. The criminalization and stigma of sex work, a job reported by 75.7% of TW, have left them more vulnerable to physical, psychological and sexual violence (28-30).

The high HIV prevalence highlighted among TW in this study was similar to previously reported in the same population in other countries (25, 31, 32). The consistent risks factors of HIV infection in TW reported in other studies included engaging in sex work, risky sexual practices, be sexually active at an early age, unprotected anal/oral sex, violence, high number of sexual partners, poverty, limited formal education, depression, suicidal ideation and drug use (25, 33-34).

In this study, lifetime syphilis infection and exposure to hepatitis C virus were associated with HIV-1 infection in TW. Moreover, hepatitis B exposure presented a tendency of association. In these cases, similar modes of

transmission and the vulnerability of this population increase the exposure to STI, promoting further transmission (35-37).

Regarding the MSM group, the variable be 30 years of age or more was identified as independently correlated with HIV-1 infection. This data was discussed by Dong *et al.* (38) in a large-scale systematic analysis. According to the authors, the increasing HIV prevalence in older MSM may be attributed to increased exposure to HIV over time and to higher rates of unprotected anal sex. Indeed, the existing high prevalence of HIV-1 infection among MSM associated with a great number of sexual partners, as reported by other studies, increases the risk of being exposed to HIV infection with each sexual encounter (39,41).

In this study, we included molecular data partially published by Tanaka *et al.* (14) who provided a phylogenetic detailed description of MSM population. Here, we focused on the epidemiological aspects of HIV-1 infected individuals as well as on their molecular features, highlighting the striking differences between MSM and TW.

In this research, 65% of sequences were classified as HIV-1 subtype B, followed by 35% of recombinants. All subtype B sequences were classified as pandemic B. High frequency of recombinants have been described by other authors for different HIV-infected populations (42-46). Here, all but one recombinant form were detected in TW. All of them are sex professionals, irregular condom users and presented at least one co-infection. These findings together suggested that, due to the increased risk behaviors and vulnerability to which this population is continually exposed (25, 33-37), TW might play a role in the emergence and spread of new recombinants, which may have significance for public health.

This cross-sectional study has some limitations. First, this study design cannot be used to analyze behavior over a period of time and may not provide definite information about cause-and-effect relationships. Second, many participants failed to respond to some questions, due to fear of interviewers or to memory bias, causing missing in the database. However, this study draws attention to a hard-to-reach population, for which structural interventions focusing on embracing differences as a key health determinant must be addressed.

Conclusion

Differences in risky-sexual behaviors between men who have sex with men and transgender women were observed and may explain the difference in HIV-1 prevalence between them (24% in TW vs. 9.0% in MSM). The variables statistically significant to HIV infection in TW were being forced to sexual intercourse, HCV exposure, and active syphilis. For the MSM group, the variable statistically significant was be 30 years of age or more.

This study is the first in the Midwest region of Brazil that investigates the prevalence of HIV discussing the main behavioral risk factors of HIV acquisition for two distinct populations, MSM and TW.

To achieve the WHO's 90-90-90 target for HIV control, multisectoral rights-based strategies involving different social segments must be adopted. Interventions such as promoting employment, gender affirmation policies, harm reduction programs for drug users, increasing self-esteem and autonomy of TW, combined with HIV-direct-acting preventive measures, may be effective for reducing the HIV epidemic in hard-to-reach populations.

Acknowledgements

We acknowledge institutions that collaborated with this project: Mato Grosso do Sul State Association of Travestites and Transsexuals (ATMS-MS) and Reference Center for Human Rights in the Prevention and Combat of Homophobia. This study was supported by FUNDECT-MS (n. 23/200.283/2009) and Cnpq. The authors also acknowledge all the MSM and TW who participated in this study.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Infante C, Sosa-Rubi SG, Cuadra SM. Sex work in Mexico: vulnerability of male, travesti, transgender and transsexual sex workers. *Cult Health Sex* 2009, 11(2):125–37.
2. UNAIDS. 2020 Global HIV statistics. Available at: <https://unaid.org.br/estatisticas/>.
3. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico HIV e AIDS – Número Especial | Dez. 2021. Brasília, Brasil: Ministério da Saúde, 2021. Available at: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/boletim-epidemiologico-hivaid-2021>.
4. Veras MADSM, Calazans GJ, de Almeida Ribeiro MCS, *et al.* High HIV Prevalence among Men who have sex with men in a time-location sampling survey, Sao Paulo, Brazil. *AIDS and Behavior* 2015, 19(9), 1589-1598.
5. Kerr LR, Mota RS, Kendall C, *et al.* HIV among MSM in a large middle-income country. *Aids* 2013, 27(3), 427-435.

6. Center of Disease Control and Prevention. HIV surveillance in men who have sex with men. Division of HIV/AIDS prevention, 2010.
7. Celentano DD, Valleory LA, Sifakis F, et al. Associations between substance use and sexual risk among very young men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2006, 33(4): 265–71.
8. Morgenstern J, Bux DA, Parsons J, et al. Randomized Trial to Reduce Club Drug Use and HIV Risk Behaviors among Men-who-have-Sex-with-Men (MSM). *J Consult Clin Psychol* 2009, 77(4):645-56.
9. Grov C, Parsons J, Bimbi D. Sexual compulsivity and sexual risk in gay and bisexual men. *Arch Sex Behav* 2010, 39(4): 940-49.
10. Koblin BA, Chesney MA, Husnik MJ, et al. High-risk behaviors among men who have sex with men in 6 US cities: baseline data from the EXPLORE Study. *Am J Public Health* 2003, 93(6): 926-32.
11. Martinez O, Arreola S, Wu E, Muñoz-Laboy M, Levine EC, Rutledge SE, Hausmann-Stabile C, Icard L, Rhodes SD, Carballo-Diéguez A, Rodríguez-Diaz CE, Fernandez MI, Sandfort T. Syndemic factors associated with adult sexual HIV risk behaviors in a sample of Latino men who have sex with men in New York City. *Drug Alcohol Depend*. 2016,(1);166:258-62.
12. Fernandes FRP, Zanini PB, Rezende GR, et al. Syphilis infection, sexual practices and bissexual behaviour among men who have sex with men and transgender women: a cross-sectional study. *Sex Transm Infect* 2015. 91: 142-49.
13. Tamura K., Stecher G., Peterson D., Filipski A., Kumar S. (2013). MEGA6: molecular evolutionary genetics analysis version 6.0. *Mol. Biol. Evol.* 30 2725–2729. 10.1093/molbev/mst197

14. Tanaka TSO, Leite TF, Freitas SZ, Cesar GA, de Rezende GR, Lindenberg ASC, Guimarães ML, Motta-Castro ARC. HIV-1 Molecular Epidemiology, Transmission Clusters and Transmitted Drug Resistance Mutations in Central Brazil. *Front Microbiol.* 2019 Jan 31;10:20. doi: 10.3389/fmicb.2019.00020. PMID: 30804893; PMCID: PMC6371026.
15. Varella D, Tuason L, Proffitt MR, Escalera N, Alquezar A, Bukowski RM. HIV infection among Brazillian transvestites in a prison population. *AIDS Patient Care STDS* 1996, 10 (5): 299-302.
16. Grandi JL, Goihman S, Ueda M, Rutherford GW. HIV Infection, Syphilis, and Behavioral Risks in Brazilian Male Sex Workers. *AIDS and Behavior* 2000, (4): 129.
17. Costa AB, Fontanari AM, Jacinto MM, da Silva DC, Lorencetti EK, da Rosa Filho HT, Muller A, de Garcia CG, Nardi HC, Koller SH, Lobato MI. Population-based HIV prevalence and associated factors in male-to-female transsexuals from Southern Brazil. *Arch Sex Behav* 2015, 44 (2): 521-4.
18. Grinsztejn B, Jalil EM, Montero L, Velasque L, Moreira RI, Garcia AC, Castro CV, Kruger A, Luz PM, Liu AY, McFarland W, Buchbinder S, Veloso VG, Wilson EC. Unveiling of HIV dynamics among transgender women: a respondent-driven sampling study in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet HIV* 2017, (4): e169-e176.
19. Brignol S, Kerr L, Amorim LD, *et al.* Factors associated with HIV infection among a respondent-driven sample of men who have sex with men in Salvador, Brazil. *Rev bras epidemiol* 2016, 19(2): 256-71.
20. Mendoza MRL, Jacobson JO, Morales-Miranda O, *et al.* High HIV Burden in Men Who Have Sex with Men across Colombia's Largest Cities: Findings from an Integrated Biological and Behavioral Surveillance Study. *PLoS One* 2015, 10(8): e0131040.

21. Chan PA, Rose J, Maher, J; *et al.* A Latent Class Analysis of Risk Factors for Acquiring HIV Among Men Who Have Sex with Men: Implications for Implementing Pre-Exposure Prophylaxis Programs. *AIDS Patient Care STDs* 2015, 29(11):597-605.
22. Simmons R, Malyuta R, Chentsova N, *et al.* HIV Testing and Diagnosis Rates in Kiev, Ukraine: April 2013 – March 2014. *PLoS One* 2015, 10(8): e0137062.
23. Costa AB, Fontanari AM, Jacinto MM, da Silva DC, Lorencetti EK, da Rosa Filho HT, Mueller A, de Garcia CG, Nardi HC, Koller SH, and Lobato MI. 2015 “Population-Based HIV Prevalence and Associated Factors in Male-to-Female Transsexuals from Southern Brazil.” *Archives of Sexual Behavior* 44 (2): 521–524. [PubMed: 25245931]
24. Benevides BG, Nogueira SNB. 2020 Dossiê dos assassinatos e da violência contra travestis e transexuais brasileiras em 2019 / (Orgs). – São Paulo: Expressão Popular, ANTRA, IBTE, 80p. ISBN: 978857743385-
25. Baral SD, Poteat T, Stromdahl S, *et al.* Worldwide Burden of HIV in Transgender Women: a Systematic review and Meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013, 13(3):214-22.
26. Herbst JH, Jacobs ED, Finlayson TJ, *et al.* Estimating HIV prevalence and risk behaviors of transgender persons in the United States: a systematic review. *AIDS Behav* 2008, 12(1):1-17.
27. Hughto JMW, Reisner SL, Pachankis JE. Transgender Stigma and Health: A Critical Review of Stigma Determinants, Mechanisms, and Interventions. *Soc Sci Med* 2015, 147: 222-231.
28. Bianchi FT, Reisen CA, Zea MC, Vidal-Ortiz S, Gonzales FA, Betancourt F, Aguilar M, Poppen PJ. Sex Work among Men Who Have sex with Men and Transgender Women in Bogotá. *Arch Sex Behav* 2014, 43 (8): 1637-1650.

29. Nemoto T, Bodeker B, Iwamoto M. Social support, exposure to violence and transphobia, and correlates of depression among male-to-female transgender women with a history of sex work. *Am J Public Health* 2011, 101 (10): 1980-8.
30. Peitzmeier SM, Yasin F, Stephenson R, Wirtz AL, Deleghoimbol A, Dorjgotov M, Baral S. Sexual Violence against Men who Have Sex with Men and Transgender women in Mongolia: A Mixed-Methods Study on Scope and Consequences. *PlosOne* 2015, 10 (10): e0139320.
31. Salazar LF, Crosby RA, Jones J, *et al.* Contextual, Experiential, and Behavioral Risk factors associated with HIV status: a descriptive analysis of transgender women residing in Atlanta, Georgia. *Int J STD AIDS* 2017, 1-8.
32. Reif SS, Whetten K, Wilson ER, *et al.* HIV/AIDS in the Southern USA: a disproportionate epidemic. *AIDS Care* 2014; 26: 351–359.
33. Chariyalertsak S, Kosachunhanan N, Saokheio P, *et al.* HIV Incidence, Risk Factors and Motivation for Biomedical Intervention among Gay, Bisexual Men and Transgender Persons in Northern Thailand. *PLoS One* 2011, 6(9):e24295.
34. Operario D, Burton J, Underhill K, Sevelius J. Men who have sex with transgender women: Challenges to category-based HIV prevention. *AIDS and Behavior*. 2008;12(1):18–26.
35. Nyamathi A, Salem B, Recack C, *et al.* Correlates of Hepatitis B Virus and HIV Knowledge Among Gay and Bisexual Homeless Young Adults in Hollywood. *Am J Mens Health* 2013, 7(1):18-26.
36. Wang C, Wang Y, Huang X, *et al.* Prevalence and Factors Associated with Hepatitis B Immunization and Infection among Men Who Have Sex with Men in Beijing. *PLoS One* 2012, 7(10):e48219.

37. Das A, Li J, Zhong F, *et al.* Factors associated with HIV and syphilis co-infection among men who have sex with men in seven Chinese cities. *Int J STD AIDS* 2014, 26(3):145-55.
38. Dong MJ, Peng B, Liu ZF, Ye QN, Liu H, Lu XL, Zhang B, Chen JJ. The prevalence of HIV among MSM in China: a large-scale systematic analysis. *BMC Infect Dis.* 2019 Nov 27;19(1):1000.
39. Zhao J, Chen L, Cai W, *et al.* HIV Infection and Sexual Behaviors Among Non-Commercial Men Who Have Sex with Men at Different Venues. *Arch Sex Behav* 2014, 43(4):801-9.
40. White D, Finneran C, Sato KN, *et al.* Sex, HIV, and the Internet: Exploring Variations in the Online Profiles of MSM in the United States. *Am J Mens Health* 2014, 8(4):289-99.
41. Brito AM, Kendall C, Kerr L, *et al.* Factors Associated with Low Levels of HIV Testing among Men Who Have Sex with Men (MSM) in Brazil. Newman PA, ed. *PLoS ONE* 2015;10(6):e0130445.
42. Alves BM, Siqueira JD, Prellwitz IM, Botelho OM, Da Hora VP, Sanabani S, Recordon-Pinson P, Fleury H, Soares EA, Soares MA. Estimating HIV-1 Genetic Diversity in Brazil Through Next-Generation Sequencing. *Front Microbiol.* 2019; Apr 9;10:749
43. Pessoa R., Watanabe J. T., Calabria P., Alencar C. S., Loureiro P., Lopes M. E., *et al.* Enhanced detection of viral diversity using partial and near full-length genomes of human immunodeficiency virus type 1 provirus deep sequencing data from recently infected donors at four blood centers in Brazil. *Transfusion* 2015; 55 980–990. 10.1111/trf.12936
44. Reis M., Bello G., Guimaraes M. L., Stefani M. M. A. (). Characterization of HIV-1 CRF90_BF1 and putative novel CRFs_BF1 in Central West, North and

Northeast Brazilian regions. PLoS One 2017;12:e0178578.

10.1371/journal.pone.0178578

45. Silva CMD, Peder LD, Thomazella MV, Teixeira JJV, Bertolini DA. Profile of HCV genotypes and HIV-subtypes among HIV-coinfected patients in Southern Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2019 Oct-Dec;56(4):344-350.

46. Bahls LD, Canezin PH, Reiche EMV, Fernandez JCC, Dias JRC, Meneguetti VAF, Ueda LT, Bertolini DA. Moderate prevalence of HIV-1 transmitted drug resistance mutations in southern Brazil. *AIDS Res Ther.* 2019 Feb 5;16(1):4. doi: 10.1186/s12981-019-0219-1. PMID: 30722787; PMCID: PMC6364409.

Figure 1. Flow chart of the recruitment of the study and screening process for anti-HIV-1/2

Table I. Socio-demographic characteristics, substance use and sexual risks among men who have sex with men (MSM) and transgender women (TW) - previously published by Fernandes *et al.* (12).

Table II. Univariate and multivariate analysis of risk factors related to HIV infection in men who have sex with men (MSM).

Table III. Univariate and multivariate analysis of risk factors related to HIV infection in transgender women (TW).

Table IV. Molecular characteristics of HIV sequenced samples.

Figure 1. Flowchart of total number of participants (MSM and TW) invited to the study, Central Brazil.

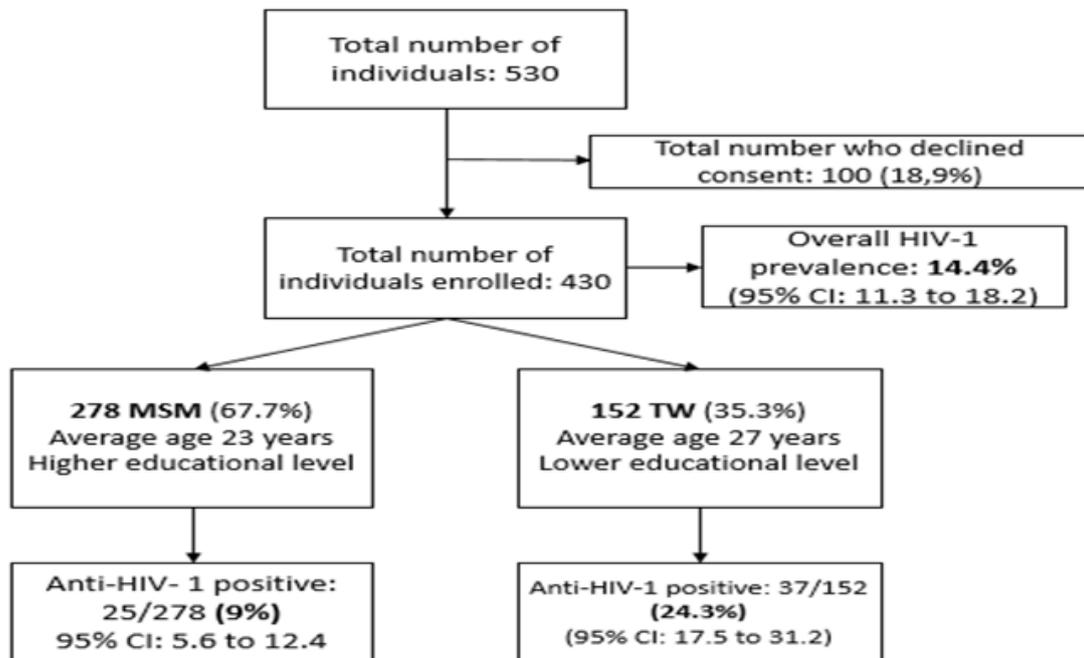


Table II Univariate and multivariate analysis of risk factors related to HIV infection in transgender women (TW).

TW (N=152)						
Variable	Anti-HIV Pos/total	%	Odds ratio (CI 95%)	<i>p</i> value	OD adjusted (CI 95%)	<i>p</i> value
Age (years)						
<20	2/24	8.3	Reference			
20 – 24	7/45	15.6	2.0 (0.4 - 10.6)	0.403	1.9 (0.3 - 14.0)	0.519
25 – 29	11/30	36.7	6.3 (1.2 - 32.4)	0.026	4.8 (0.7 - 36.2)	0.125
≥30	17/53	32.1	5.2 (1.1 - 24.7)	0.038	2.8 (0.4 - 21.2)	0.396
Race/Ethnicity						
White	9/41	22.0	Reference			
Black	7/28	25.0	1.2 (0.4 - 3.7)	0.768		
Mulatto	21/81	25.9	1.2 (0.5 - 3.0)	0.630		
Marital status*						
Married	4/30	13.3	Reference			
Single	33/122	27.0	2.4 (0.8 – 7.4)	0.117	3.0 (0.6 - 14.0)	0.158
Education (years)						
>12	2/7	28.6	Reference			
10 – 12	18/66	27.3	0.9 (0.2 - 5.3)	1.000		
≤9	17/78	21.8	0.7 (0.1 - 4.0)	0.681		
Monthly household income (US\$)*						

>1448	1/13	7.7	Reference			
290 – 1448	18/72	25.0	4.0 (0.5 - 32.9)	0.198	4.1 (0.4 – 39.3)	0.223
≤290	14/55	25.5	4.1 (0.5 - 34.4)	0.194	4.9 (0.5 – 48.9)	0.179
Alcohol consumption in the last month						
No	9/41	22.0	Reference			
Yes	28/111	25.2	1.2 (0.5 - 2.8)	0.676		
Recreation drug use (ever)*						
No	13/55	23.6	Reference			
Yes	24/97	24.7	1.1 (0.5 – 2.3)	0.879		
Ever injected drugs						
No	36/150	24.0	Reference			
Yes	1/2	50.0	3.2 (0.2 – 51.9)	0.419		
Tattooing/Piercing						
No	13/48	27.1	Reference			
Yes	24/104	23.1	0.8 (0.4 – 1.8)	0.593		
Ever blood transfusion						
No	32/138	23.2	Reference			
Yes	5/14	35.7	1.8 (0.5 - 5.9)	0.298		
Age at first sexual intercourse (years)						
>15	14/49	28.6	Reference			
≤15	23/103	22.3	0.7(0.3 – 1.6)	0.402		

Number of male sexual partner in the last week				
≤1	7/26	26.9	Reference	
2- 10	7/31	22.6	0.8 (0.2 - 2.7)	0.705
>10	17/69	24.6	0.9 (0.3 - 2.5)	0.819
Condom use with male sexual partner in the last oral intercourse*				
Yes	20/80	25.0	Reference	
No	6/26	23.1	0.9 (0.3 – 2.5)	0.843
Condom use with male sexual partner in the last anal intercourse*				
Yes	7/27	25.9	Reference	
No	19/79	24.1	0.9 (0.4 – 1.9)	0.845
Sex exchange for money and goods (ever)				
No	7/37	18.9	Reference	
Yes	30/115	26.1	1.5 (0.6 – 3.8)	0.375
Had sex with female partner in the past 12 months*				
No	26/112	23.2	Reference	
Yes	7/30	23.3	1.0 (0.4 – 2.6)	0.989

Experienced sexual coercion (ever)							
No	19/107	17.8	Reference				
Yes	15/35	42.9	3.5 (1.5 – 8.0)	0.003	5.1 (1.7 - 14.9)	0.003	
Sexual practices (ever)*/**							
No	13/60	21.7	Reference				
Yes	20/82	24.4	1.2 (0.5 – 2.6)	0.704			
Syphilis status							
Negative	12/76	15.8	Reference				
Positive	25/76	32.9	2.6 (1.2 – 5.7)	0.014	3.0 (1.0 - 8.9)	0.046	
Hepatitis B (Anti-HBcT)							
Negative	17/110	15.5	Reference				
Positive	20/42	47.6	5.0 (2.2 – 11.0)	<0.001	3.1 (1.0 - 9.6)	0.052	
Hepatitis B (HBsAg)							
Negative	35/148	23.6	Reference				
Positive	2/4	50.0	3.2 (0.4 – 23.8)	0.249			
Hepatitis C							
Negative	33/147	22.4	Reference				
Positive	4/5	80.0	13.8 (1.5 – 127.9)	0.021	15.7 (1.2 - 207.9)	0.037	

*Missing. ** Refers to rimming group sex and others.

Table III Univariate and multivariate analysis of risk factors related to HIV infection in men who have sex with men (MSM).

MSM (N = 278)						
Variable	Anti-HIV Pos/total	%	Odds ratio (CI 95%)	<i>p</i> value	OD ajusted (CI 95%)	<i>p</i> value
Age (years)						
<20	2/70	2.9	Reference			
20 – 24	8/99	8.1	3.0 (0.6 - 14.5)	0.175	2.5(0.5 – 13.3)	0.263
25 – 29	5/49	10.2	3.9 (0.7 - 29.5)	0.176	3.7 (0.6 – 20.7)	0.140
≥30	10/6	16.7	6.8 (1.4 – 32.4)	0.016	5.6 (1.1 - 29.5)	0.043
Race/Ethnicity						
White	9/118	7.6	Reference			
Black	4/29	13.8	1.9 (0.5 - 6.8)	0.302		
Mulatto	11/125	11.8	1.2 (0.5 - 2.9)	0.740		
Other/Mixed	1/6	16.7	2.4 (0.2 - 23.0)	0.441		
Marital status						
Married	3/24	12.5	Reference			
Single	22/254	8.7	0.6 (0.2 – 2.4)	0.530		
Education (years)						
>12	12/109	11.0	Reference			
10 – 12	10/139	7.2	0.6 (0.3 - 1.5)	0.298		
≤9	3/30	10.0	0.9 (0.2 - 3.4)	0.875		

Monthly household income (US\$)*							
	>1448	10/66	15.2	Reference			
	290 – 1448	12/158	7.6	0.5 (0.2 – 1.1)	0.089	0.3 (0.1 – 0.9)	0.031
≤290		2/38	5.3	0.3 (0.1 - 1.5)	0.146	0.3 (0.1 – 1.5)	0.137
Alcohol consumption in the last month							
	No	2/38	5.3	Reference			
Yes		23/240	9.6	1.9 (0.4 – 8.4)	0.548		
Recreation drug use (ever)							
	No	13/165	7.9	Reference			
Yes		12/113	10.6	1.4 (0.6 – 3.2)	0.433		
Tattooing/Piercing							
	No	11/157	7.0	Reference			
Yes		14/121	11.6	1.7 (0.8 – 4.0)	0.191	1.7 (0.7 - 4.4)	0.257
Ever blood transfusion							
	No	23/262	8.8	Reference			
Yes		2/16	12.5	1.5 (0.3 – 6.9)	0.616		
Age ate first sexual intercourse (years)							
	>15	11/144	7.6	Reference			

≤15		14/130	10.8	1.4 (0.7 – 3.3)	0.369
Number of male sexual partner in the last week					
≤1		12/118	10.2	Reference	
2- 10		7/55	12.7	1.3 (0.5 - 3.5)	0.617
>10		1/11	9.1	0.9 (0.1 - 7.5)	0.910
Condom use with male sexual partner in the last oral intercourse*					
	Yes	2/21	9.5	Reference	
No		3/15	20.0	2.4 (0.3 – 16.4)	0.380
Condom use with male sexual partner in the last anal intercourse					
Yes		2/9	22.2	Reference	
	No	3/29	10.3	0.4 (0.1 – 2.9)	0.368
Sex exchange for money and goods (ever)					
No		20/234	8.5	Reference	
	Yes	5/44	11.4	1.4 (0.5 – 3.9)	0.549
Had sex with female partner in the past 12 months*					

No		12/160	7.5	Reference			
Yes		10/95	10.5	1.5 (0.6 – 3.5)	0.405		
Experienced sexual coercion (ever)*							
No		18/224	8.0	Reference			
Yes		5/35	14.3	1.9 (0.7 – 5.5)	0.227		
Sexual practices (ever)**							
No		13/187	7.0	Reference			
Yes		9/71	12.7	1.9 (0.8 – 4.8)	.0141	1.5 (0.6 – 4.1)	0.370
Syphilis status							
Negative		15/205	7.3	Reference			
Positive		10/73	13.7	2.0 (0.9 – 4.7)	0.102	1.8 (0.7 - 4.8)	0.258
Hepatitis B (Anti-HBcT)							
Negative		21/249	8.4	Reference			
Positive		4/29	13.8	1.7 (0.6 – 5.5)	0.345		

*Missing. ** Refers to rimming group sex and others.

Table IV. Molecular characteristics of HIV sequenced samples.

SW: Sex worker; PWID: people who injected drug; ICU: Irregular condom use; DSP: Different sexual practicer; past HAV: previously hepatitis A; HBV: hepatitis B; HCV: hepatitis C; Lifetima syphilis: diagnosis of syphilis at some point in life.

Sample	Age	Self-designation	Viral load (log copies/mL)	CD4 (cells/mm ³)	HIV-1 Subtype	Co-infections	Risk factors
H851	21	TW	3.817	674	B	-	SW, DSP
H853	25	TW	NI	NI	F1/C	past HAV, past HBV	SW, ICU, transfusion
H855	25	MSM	4.684	629	B	-	-
H859	20	MSM	3.676	13	B	-	-
H860	29	MSM	4.289	1.188	B	Lifetime syphilis	SW, ICU, DSP
H861	22	TW	4.185	333	B	Lifetime syphilis	SW, ICU, DSP
H862	28	MSM	3.990	459	B	-	-
H867	31	MSM	NI	NI	BD	past HAV,	ICU, DSP
H871	37	TW	4.228	593	BF1	Past HAV, past HBV, HCV	SW, ICU, PWID, DSP
H872	70	TW	UND	683	B	Lifetime syphilis	ICU
H873	39	MSM	4.713	547	B	Lifetime syphilis	transfusion
H874	21	MSM	NI	NI	B	Lifetime syphilis	ICU
H875	22	MSM	4.542	308	B	past HBV	ICU
H876	27	MSM	5.053	217	B	Lifetime syphilis, past HBV	SW, ICU, DSP.
H877	27	TW	NI	NI	URF_BF1	past HAV, lifetime syphilis, past HBV	SW, ICU, DSP

H878	22	TW	5.742	204	B	Lifetime syphilis	DSP
H879	21	TW	1.987	365	URF_BF1	past HAV, lifetime syphilis	SW, ICU, transfusion,
H880	19	TW	3.819	639	CF1	past HAV	DSP
H881	26	TW	5.451	512	B	past HBV	SW, ICU,
H882	27	TW	3.911	389	BC	past HAV, lifetime syphilis	SW, ICU,

4.1.2 Artigo 2

PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS (PrEP) MONITORING AND STIs INCIDENCE AFTER PREP INITIATION IN CENTRAL BRAZIL: 2020 – 22 COHORT STUDY.

CESAR, G.A.^{1,4}; AMIANTI, C¹; IBAÑEZ, R¹; BRAZ JUNIOR, R. P;^{1,4}; BANDEIRA, L.M¹; GUERRERO, A. T. G²; MOTTA-CASTRO, A.R.C^{1,3}.

¹Laboratory of Clinical Immunology, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil.

²Institute of Technology in Immunobiologicals (Bio-Manguinhos), Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

³Laboratory of Molecular Virology, Oswaldo Cruz Foundation, Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil.

⁴Municipal Health Secretary of Campo Grande, MS, Brazil.

Abstract

Men who have sex with men (MSM) and transgender women (TW) are disproportionately affected by sexually transmitted infections (STI), such as HIV. Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) has proven to prevent this infection effectively. This study aimed to assess sociodemographic, and behavioral aspects and the incidence of STI among PrEP users from Campo Grande city, Central Brazil. A prospective cohort study was conducted among PrEP users from October 2020 to April 2021 to estimate the incidence rate of STIs. About the sociodemographic data of PrEP users, the majority were male (92.7%), had 18 to 30-year-olds (51.7%), and were cisgender (84.6%). Only 7.7% of participants were TW. During the cohort study, 38/261 new cases of STI were detected, and the incidence rate was 14.6 per 100 person-year (p/y). Among the new cases of STI (38/261), 7 new cases of HIV infection and 31 new cases of active syphilis were detected. No cases of active hepatitis B (HBsAg) or C (anti-HCV) were detected in PrEP users during the study follow-up period. After multivariate analysis, only a history of homosexual contact (OR=2.11; 95% CI: 1.01-2.04) was associated with an incidence of STI infections after initiating this prophylaxis. This study is the first investigation of the incidence of STI among PrEP users in Central Brazil and highlights the importance of using more than one preventive method to

reduce the risk of acquiring HIV and Other STIs. In addition, more studies are needed to clarify the main barriers to health care for transgender individuals.

Keywords: Pre-exposure prophylaxis (PrEP). Incidence. Sexually transmitted infections (STI).

Introduction

The Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome (HIV/aids) remains one of the major public health challenges (1). According to the Joint United Nations Programme on AIDS (UNAIDS 2022), 38.4 million people were living with HIV worldwide, with 1.7 million of new cases of HIV infection worldwide in 2021 (2).

In Brazil, the two most affected key populations (gay men, other men who have sex with men, and transgender women) are at increased risk of HIV infection and other sexually transmitted infections (STI) (3; 4; 5; 6). They are important to the dynamics of HIV transmission; due to their social issues and sexual behavior such as inconsistent condom use and multiple sexual partners (7; 8).

In 2017, the Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA) authorized the use of oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in the national territory (9). If taken as prescribed, PrEP has proven to be highly effective in preventing HIV from sex (10).

Healthcare access barriers and improving adherence to oral PrEP are urgent. And the new technologies could be helpful in this situation. For example, during the COVID-19 pandemic PrEP users had access the telemedicine by smartphone and PrEP delivery (11). Based on these experiences, it is believed that the development of cell phone applications can improve adherence and rational use of PrEP in populations at high vulnerability to acquiring HIV infection.

We know that HIV prevention strategies are safe, effective, and freely available through the Brazilian National Health System (SUS). However, new HIV cases and other STIs are still occurring among the key populations, suggesting that there are many barriers to healthcare access. One of these is the lack of availability and structural barrier to health services. To minimize these problems, the use of new technologies such as the PrEP app/software that connects patients to health care services may improve adherence to this prevention.

Therefore, the purpose of this study is twofold. First, it aims to assess sociodemographic, and behavioral aspects and the incidence of sexually transmitted infections (STI) among PrEP users. Second, it aims to develop PrEP software to expand access to health services.

Methods

A prospective cohort study was conducted with all the PrEP users who initiated the PrEP between October 2020 and April 2021, in the Centro de Testagem e Aconselhamento(CTA) in the city of Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil, in the context of the Brazilian Public Health System (SUS). These patients were followed for 12 months.

The data of System Hygia (Public Health Management System) were provided by the Health Municipal Secretary of Campo Grande – MS (SESAU), responsible for epidemiologic data and laboratory tests. The target population was HIV-seronegative status at the time of participation, 18 years or older, and reported one or more high risks for the acquisition of HIV infection such as irregular condom use, evidence of sex with an HIV-infected partner, any reported STI diagnosis, and repeated use of PEP (Post-Exposure Profilaxis to HIV). Who presented renal or hepatic alterations in a laboratory test or severe medical comorbidity were excluded, according to the Clinical Protocol of Therapeutic Guidelines (PCDT) for oral Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) of 2018 (Brasil PCDT). The inclusion criteria were to be using oral PrEP in the CTA, to be 18 years of age or older, to return for the first visit 30 days after starting PrEP and HIV-seronegative status.

All PrEP users that participated in the study were submitted to the Rapid test by lateral flow immunochromatographic assay for anti-HIV-1/2 (anti-HIV-1/2; Abon – Alere); HBsAg (Bioclin); anti-HCV (Abon – Alere) and for antibodies against *Treponema pallidum* detection (rapid syphilis test/RST; Bioclin). The tests were performed at screening, following the manufacturer's instructions and the Brazilian Ministry of Health Protocol (1). All participants who had a positive result of HIV were excluded from the study. The outcome variable STI was defined as anti-HIV-1/2 or rapid syphilis test positive during the cohort study.

The biochemical tests (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, creatinine and urea) were performed by

Eletrochemiluminescence (Abbott). Hematological tests were performed by Yumizen H2500 and SPS Horiba, and type 1 urine test by Labumat and urised 3 (Alere). All the laboratory tests were processed at the Central Municipal Laboratory of Campo Grande – MS. These serological tests were in accordance with Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) at Risk of HIV Infection of 2018.

According to data from System Hygia (Public Health Management System) from SESAU, the PrEP users were scheduled for follow-up visits. 30-day medication refill visits included a clinician evaluation for signs or symptoms of acute HIV seroconversion and laboratory testing for HIV, HBV, HCV, syphilis, and biochemical tests. After completing these procedures, participants were given a 90-day of TDF/FTC and scheduled for a 3-month follow-up visit.

This study was approved in 2020 by the Research Ethics Committee involving Human Beings of the Federal University of Mato Grosso do Sul (nº 4.400.556).

Software development

During the study was developed the software PrEProtege. With the support of Faculdade de Computação da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (FACOM) the software was created in different languages (JAVA, XML, HTML, JAVASCRIPT, CSS, SQL, and RUBY) and registered in National Institute of Industrial Property with computer program registration certificates (Processes N° BR512021001589-4, BR512021001590-8 and BR 512021001591-6) valid for 50 years from January 1 following the date of publication of the records, under the titles PrEProtege-WEB APP, PrEProtege-API and PrEProtege-MOBILE APP, published in 06/23/2021.

The PrEProtege software was developed to facilitate communication between the PrEP user and the health service and to increase the adherence of PrEP users to this prophylaxis. Through it, is possible to schedule medical appointments, lab tests, and vaccines; record reminders about medication schedules; record complications to be discussed during medical appointments; consult exam results; receive technical information about quality of life, education, and health.

Statistical analysis

It is not necessary sample size calculations to be performed, because every people that initiated the PrEP during the period of this study was included in the work. Information regarding sociodemographic characteristics and sexual behavior was recorded and double-checked. Data sets of independent variables were previously categorized in subsets and crossbred analysis was prepared with the dependent variable (STI-positive or negative sample).

The prevalence of STI exposure was calculated with a 95% confidence interval (95% CI). Chi-square, Fisher's exact test, and logistic regression were used to determine the association between IST exposure and each independent variable/risk factor estimating the Odds Ratios (ORs). The variables that presented a p-value < 0.25 were included in multiple logistic regression according to the number of events per variable (EPV). A p-value <0.05 were considered significant. All analyses were performed using the STATA V.13.0 software (Stata Corp LP, College Station, USA).

Results

Of the 261 participants using PrEP, 241 (92.7%) were male and 221 (84.7%) self-reported as cisgender men. Regarding age, 135 (51.7%) have 18 to 30-years old. Besides, Table 2 shows risk factors associated with STIs, highlighting the history of homosexual contact as an independent risk factor (Table 1).

Moreover, the incidence rate of IST was also evaluated in the past 12 months in the studied group. No cases of HCV or HBV infections were identified. During the cohort study, 38/261 new cases of STI were detected, and the incidence rate was 14.6/100 person-year. Among the new cases of STI (38/261), 7/261 had seroconversion for HIV (2.7 per 100 person-year). And 31/261 (11.9 per 100 person-year) were positive for anti-*Treponema pallidum* and VDRL titer $\geq 1/8$. Among patients who seroconverted for HIV while using PrEP 85.7% (6/7) were gay or MSM and only one (14.3%) was a transgender woman and the majority (85.7%) were aged between 18 – 30 years old.

Table 1. Characteristics of 261 PrEP users from Campo Grande, Central Brazil.

Characteristics	Frequency (N)	Percentage (%)
<i>Age (years)</i>		
18 – 30	135	51.7
31 – 45	112	42.9
≥46	14	4.3
<i>Biological sex</i>		
Female	20	7.7
Male	241	92.3
<i>Gender identity</i>		
Cisgender men	221	84.6
Transgender women	20	7.7
Cisgender women	20	7.7

Table 2 Univariate and multivariate analysis of risk factors related to the incidence rate of STIs in PrEP users.

Patients using PrEP (N = 261)						
Variable	STI (POS/Total)	%	Odds Ratio (CI 95%)	<i>p</i> -value	OD adjusted (CI 95%)	<i>p</i> -value
Age (Years)						
18 – 30	19/135	14.1	1			
31 – 45	15/112	13.4	1.71 (0.60 - 4.87)	0.312		
≥46	2/14	14.3	1.50 (0.56 - 3.99)	0.417		
Gender						
Male	35/242	14.5	1			
Female	1/19	5.3	3.04 (0.39 - 23.53)	0.286		
History of homosexuality						
No	6/42	14.3	1			
Yes	30/219	13.7	1.34 (0.96 - 1.88)	0.084	1.44 (1.01 - 2.04)	0.040
PEP in the past 12 months						
No	31/212	14.6	1			
Yes	4/49	10.2	0.66 (0.24 - 1.80)	0.422		
PrEP interruption in the 12 months						
No	28/208	13.5	1			
Yes	8/53	15.1	1.14 (0.48 - 2.67)	0.758		
Laboratory test alteration*						
No	22/189	11.6	1			
Yes	14/72	19.4	1.83 (0.88 - 3.81)	0.106	2.11 (0.98 - 4.52)	0.054

*Laboratory tests performed were: complete blood count, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), creatinine, and type 1 urine, CI` confidence interval, Pre-exposure prophylaxis (PrEP), Post-exposure prophylaxis (PEP).

Discussion

As far as we know, this is the first investigation of the incidence of STIs after initiating PrEP prophylaxis in Central Brazil. The Ministry of Health of the country reported a profile considering PrEP users from January 2018 to June 2022. Most of them were MSM (84.5%), white (56.84%), and with high scholarly education (72%) similar to what we found in this study (12). The difference in our findings remained restricted to age. Most of our participants have less than 30 years old (51.72%), contrasting with the general profile of the Brazilian users that concentrates on 30- to 39- years old (42%) (12).

In the present study, only 7.7% (20/261) of participants were transgender women. And men who have sex with men were 84.6% (221/261). The vulnerability experienced by trans women worldwide has been attributed to complex structural, psychosocial, and biological factors occurring on multiple levels (14; 15; 16). Stigmas, social and economic marginalization, and risk behaviors, such as inconsistent condom use, substance use, and sex work, increase the risk of HIV infection. These factors are barriers to accessing health services and PrEP (17).

The state of Mato Grosso do Sul had 225 new cases of HIV reported in SINAN (*Sistema de Informação de Agravos de Notificação*) in 2021 (13). In the same year, the country notified 15,220 new HIV cases. Of them, 49.3% reported homosexual contact, with ages between 20 to 29 years old (44%), and multiracial (48.9%) with a high school degree (25.8%) (13). These results demonstrate that this is the socio-demographic profile of people in a situation of high vulnerability to HIV acquisition.

Despite these participants' high vulnerability, the HIV incidence rate in this study was 2.7 per 100 person-year and was similar to other national studies (18), thus emphasizing the effectiveness of PrEP as an HIV prevention method. Studies show that PrEP users are at high risk for the incidence of STI due to their high sexual vulnerability (9; 19). The data we found show an incidence rate of active syphilis of 11.9 per 100 person-year (31/261), a similar result found by Moreira *et al*, 2021. In addition, some studies suggest that the incidence of STI in PrEP users may be related to an increase in the number of unprotected sexual intercourse (6; 20).

Although much evidence shows the efficacy of PrEP use in preventing HIV infection, PrEP uptake is low among younger people (21; 22). Brazilian PrEP access is freely available through the National Health System (Sistema Único de Saúde, SUS). However, PrEP use remains low, and its availability at SUS varies around the country (23). Rogers *et al.* 2022 suggest that other issues beyond cost and access are associated with PrEP discontinuation, including the need for affirming care, normalization of PrEP use, and reducing stigma (24). Considering that most PrEP failures arise from reduced adherence to oral regimens (25), we highlight the need for the promotion of Prep information to increase prevention interventions and compliance. To achieve these goals, we developed a mobile phone app called PrEProtege.

A mobile phone app has the potential to provide greater access to prevention services and increase HIV testing and PrEP uptake through readily available notices and information. Biello *et al.* described a technical pilot testing of a mobile app that aimed to increase HIV testing and PrEP uptake among young men who have sex with men in the United States named MyChoices mobile app. Their data showed the feasibility and acceptability of the app to the expected objectives (26). With the software, it will be possible to schedule medical visits, vaccines, and laboratory tests, register alarms to take medication, and other functions to assist in adherence to this prophylaxis. Thus, an app could be an important and useful tool to provide greater access, knowledge, and uptake of PrEP prevention for this population. However, more studies are needed to better understand the main barriers affecting access to the HIV prevention drug PrEP.

Conclusion

This study is the first in the Midwest region of Brazil that investigates the incidence rate of STI among PrEP users. We believe that these results could help better understand the gaps and barriers that promote the decrease in adherence and consequently the ineffectiveness of PrEP for HIV prevention.

As reported in other studies, we found a low HIV incidence rate after PrEP initiation, suggesting that this prevention is effective to reduce new HIV infections. On the other hand, the high incidence rate of active syphilis highlights

the urgent need to reinforce screening, treatment, and counseling efforts to prevent this sexually transmitted infection.

With the implementation of the PrEProtege software, the first mobile app with PrEP prevention information in the country, we will intend to improve the access and compliance of PrEP users to health services.

References

- 1 - Campbell EM, Jia H, Shankar A, Hanson D, Luo W, Masciotra S, *et al.* Detailed transmission network analysis of a large opiate-driven outbreak of HIV infection in the United States. *J Infect Dis* 2017;216(9):1053–62.
- 2 – UNAIDS. FACT SHEET 2022. Estatísticas Globais do HIV. 2022. Disponível em: https://unaids.org.br/wp-content/uploads/2022/07/2022_07_27_Factsheet_PT.pdf. Acessado em: 02 de setembro de 2022.
- 3 - MOREIRA, J. S., VASCONCELOS, R., DOI, A. M., AVELINO-SILVA, A. I. Real-life occurrence of bacterial sexually transmitted infections among PrEP users: improving the diagnosis of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* with multisite screening. *Journal of the São Paulo Institute of Tropical Medicine*. 2021.
- 4 - Jansen, K., Steffen, G., Anja Potthoff, A., Schuppe, A. K., Beer, D., Jessen, H., Scholten S., Spornraft-Ragaller, P., Bremer, V., Tiemann, C. STI in times of PrEP: high prevalence of chlamydia, gonorrhoea, and mycoplasma at different anatomic sites in men who have sex with men in Germany. *BMC Infectious Diseases*, 2020.
- 5 - Spicknall IH, Gift TL, Bernstein KT, Aral SO. Sexual networks and infection transmission networks among men who have sex with men as causes of disparity and targets of prevention. *Sex Transm Infect.* 2017;93(5):307–8.
- 6 - Grinsztejn B, Hoagland B, Moreira RI, Kallas EG, Madruga JV, Goulart S, *et al.* Retention, engagement, and adherence to pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men and transgender women in PrEP Brasil: 48 week results of a demonstration study. *Lancet HIV*. 2018;5:e136-45.
- 7 - Refugio ON, Roberts C, West R, Klausner JD. Sexually transmissible infection control programs for men who have sex with men - what will they look like in 2020? *Sex Health*. 2017;14(1):126–32.
- 8 - Reisner, S. L., Radix, A., & Deutsch, M. B. (2016). Integrated and gender-affirming transgender clinical care and research. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 72(3), S235–S242.
- 9 - BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa e ao Controle Social. Política nacional de saúde integral da

população negra: uma política do SUS. 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.

10 - Cannon, S. M; Graber, S; King, H. L; Hanashiro, M; Averbach, S; Moore, D. J; Blumenthal, J. PrEP University: A Multi-Disciplinary University-Based HIV Prevention Education Program. *Journal of Community Health*. 2021.

11- Hoagland B, Torres TS, Bezerra DRB, Geraldo K, Pimenta C, Veloso VG, Grinsztejn B. Telemedicine as a tool for PrEP delivery during the COVID-19 pandemic in a large HIV prevention service in Rio de Janeiro-Brazil. *BRAZ J INFECT DIS*, 2020.

12- BRASIL. Ministério da Saúde. Painel PrEP. 2022. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/painel-prep>.

13 - BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de HIV/Aids. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis – DCCI. Número Especial. Dez. 2021 ISSN: 1517-1159.

14- Herbst, J. H., Jacobs, E. D., Finlayson, T. J., McKleroy, V. S., Neumann, M. S., & Crepaz, N. (2008). Estimating HIV prevalence and risk behaviors of transgender persons in the United States: A systematic review. *AIDS and Behavior*, 12(1), 1–17.

15 -Poteat, T., Reisner, S. L., & Radix, A. (2014). HIV epidemics among transgender women. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 9(2), 168–173.

16 - Reisner, S. L., Radix, A., & Deutsch, M. B. (2016). Integrated and gender-affirming transgender clinical care and research. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 72(3), S235–S242.

17 - Jamal T. Jones¹ · Dawn K. Smith¹ · Jeffrey Wiener¹ · Euna M. August¹ · Teresa Finlayson¹ · Cyprian Wejnert¹ · for the National HIV Behavioral Surveillance Study Group. Assessment of PrEP Awareness, PrEP Discussion with a Provider, and PrEP Use by Transmission Risk Group with an Emphasis on the Southern United States. *AIDS and Behavior*. 2021.

18 - SANTOS, Valdiléa Gonçalves Veloso dos *et al.* Retenção e persistência a profilaxia pré-exposição ao HIV entre homens que fazem sexo com homens, travestis e mulheres trans: resultados de dois anos do estudo PrEP Brasil. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS E HUMANAS EM SAÚDE, 8., 2019, João Pessoa. Anais. João Pessoa: ABRASCO, 2019. 2 p.

19 - Rogers BG, Sosnowy C, Zanowick-Marr A, Chan PA, Mena LA, Patel RR, Goedel WC, Arnold T, Chu C, Galipeau D, Montgomery MC, Curoe K, Underwood A, Villalobos J, Gomillia C, Nunn AS. Facilitators for retaining men who have sex with men in pre-exposure prophylaxis care in real world clinic settings within the United States. *BMC Infect Dis*. 2022 Aug 5;22(1):673. doi: 10.1186/s12879-022-07658-y. PMID: 35931953; PMCID: PMC9354303.

20 - McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, *et al.* Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet*. 2016;387:53-60.

- 21 - Huang X, Hou J, Song A, Liu X, Yang X, Xu J, Zhang J, Hu Q, Chen H, Chen Y, Meyers K and Wu H (2018) Efficacy and Safety of Oral TDF-Based Pre-exposure Prophylaxis for Men Who Have Sex With Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pharmacol.* 9:799. doi: 10.3389/fphar.2018.00799
- 22 - Murchu E, Marshall L, Teljeur C, Harrington P, Hayes C, Moran P, Ryan M. Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) to prevent HIV: a systematic review and meta-analysis of clinical effectiveness, safety, adherence and risk compensation in all populations. *BMJ Open.* 2022 May 11;12(5):e048478. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048478. PMID: 35545381; PMCID: PMC9096492.
- 23 - Blair KJ, Torres TS, Hoagland B, Bezerra DRB, Veloso VG, Grinsztejn B, Clark J, Luz PM. Pre-exposure prophylaxis use, HIV knowledge, and internalized homonegativity among men who have sex with men in Brazil: A cross-sectional study. *Lancet Reg Health Am.* 2022 Feb;6:100152. doi: 10.1016/j.lana.2021.100152. Epub 2021 Dec 23. PMID: 35291206; PMCID: PMC8920052.
- 24 - Rogers BG, Sosnowy C, Zanolwick-Marr A, Chan PA, Mena LA, Patel RR, Goedel WC, Arnold T, Chu C, Galipeau D, Montgomery MC, Curoe K, Underwood A, Villalobos J, Gomillia C, Nunn AS. Facilitators for retaining men who have sex with men in pre-exposure prophylaxis care in real-world clinic settings within the United States. *BMC Infect Dis.* 2022 Aug 5;22(1):673. doi: 10.1186/s12879-022-07658-y. PMID: 35931953; PMCID: PMC9354303.
- 25 - Bradshaw D, Taylor GP. HTLV-1 Transmission and HIV Pre-exposure Prophylaxis: A Scoping Review. *Front Med (Lausanne).* 2022 Apr 29;9:881547. doi: 10.3389/fmed.2022.881547. PMID: 35572998; PMCID: PMC9103472.
- 26 - Biello KB, Hill-Rorie J, Valente PK, Futterman D, Sullivan PS, Hightow-Weidman L, Muessig K, Dormitzer J, Mimiaga MJ, Mayer KH. Development and Evaluation of a Mobile App Designed to Increase HIV Testing and Pre-exposure Prophylaxis Use Among Young Men Who Have Sex With Men in the United States: Open Pilot Trial. *J Med Internet Res.* 2021 Mar 24;23(3):e25107. doi: 10.2196/25107. PMID: 33759792; PMCID: PMC8074990.

4.2.1 Patente 1

4.2.1.1 Contextualização do Registro de Programa de Computador - PrEPProtege

A Profilaxia Pré-Exposição ao HIV (PrEP) oral consiste no uso diário de uma associação de dois medicamentos antirretrovirais, tenofovir (TDF) e entricitabina (FTC) para prevenir a infecção por HIV (BRASIL, 2018).

A profilaxia está disponível no SUS de todas as capitais do país. Uma das maiores vantagens desta prevenção é a relação entre segurança e poucos efeitos colaterais. Além disso, estudos revelam que a PrEP tem eficácia de, aproximadamente, 99% quando os usuários têm boa adesão ao regime diário desta profilaxia (MONTGOMERY *et al.*, 2016).

A PrEP, além dos benefícios citados acima, é uma alternativa para as pessoas que não conseguem usar os métodos clássicos de prevenção ao HIV. No Brasil, estudos demonstram que, apesar de 94% das pessoas reconhecerem o preservativo como o melhor método de prevenção, apenas 19,9% afirmam usá-lo com parcerias fixas e 54% com parcerias eventuais. Ou seja, os números de adeptos ao preservativo ainda são muito baixos. Conseqüentemente, o número de pessoas expostas ao risco de aquisição do HIV é alto (BRASIL, 2019).

Uma vez que existe uma medida profilática segura que apresenta altos níveis de proteção contra infecção pelo HIV e poucos efeitos colaterais, cabe aos órgãos gestores e detentores da criação das políticas públicas a formulação de novas tecnologias que aumentem a adesão dos usuários a PrEP, pois o uso irregular desta profilaxia constitui um dos maiores problemas relacionados à falha da prevenção e, conseqüentemente, a infecção pelo HIV.

Diante do exposto, restam lacunas nas estratégias de adesão dos usuários de PrEP. O presente estudo teve o objetivo de desenvolver um *software*, um aplicativo para aparelhos celulares capazes de aproximar o usuário de PrEP ao serviço de saúde e melhorar a sua adesão a este método de prevenção.

4.2.1.2 Metodologia de desenvolvimento do Software – PrEProtege

Em parceria com a Faculdade de Computação da UFMS (FACOM), foi desenvolvido um sistema que permite facilitar a comunicação entre paciente/usuário e serviço de saúde. Neste sistema será possível cadastrar lembretes de horários de medicamentos, agendar exames, consultas ou vacinas, consultar os resultados de exames laboratoriais, registrar exposições de risco sem o uso de PrEP ou outras intercorrências que podem ser discutidas durante as consultas médicas, bem como informativos técnicos para aumentar a qualidade de vida, adesão e uso racional da PrEP.

Este software foi desenvolvido nas linguagens JAVA, XML, HTML, JAVA SCRIPT, CSS, SQL E RUBY e submetido à análise de propriedade. E com isso, o Instituto Nacional de Propriedade Industrial expediu os certificados de registro de programas de computador (Processos N. BR 512021001589-4, BR 5120211590-8 e BR 512021001591-6).

Estes registros são válidos por 50 anos a partir de 01 de janeiro de 2022 sob os títulos de PrEProtege-WEB APP, PrEProtege - API e PrEProtege – MOBILE APP, publicado em 23 de junho de 2021.

Como perspectivas, os autores do software têm o objetivo de colocá-lo em funcionamento com o auxílio de profissionais habilitados na implantação e operação do sistema, tornando-o assim uma ferramenta real e disponível a todos os usuários da Profilaxia Pré-Exposição (PrEP).

Para a conclusão do processo são necessários investimentos em equipamentos de informática que possibilitem manter o software disponível em sua plataforma. Após o processo de validação, primeiramente, o *software* estará disponível para todos os serviços de saúde do estado de Mato Grosso do Sul, logo após, outras localidades que demonstrarem interesse poderão ser contempladas com esta tecnologia.

4.2.1 Patente 1



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

DIRETORIA DE PATENTES, PROGRAMAS DE COMPUTADOR E TOPOGRAFIAS DE CIRCUITOS INTEGRADOS

Certificado de Registro de Programa de Computador

Processo Nº: **BR512021001589-4**

O Instituto Nacional da Propriedade Industrial expede o presente certificado de registro de programa de computador, válido por 50 anos a partir de 1º de janeiro subsequente à data de 23/06/2021, em conformidade com o §2º, art. 2º da Lei 9.609, de 19 de Fevereiro de 1998.

Título: PrEProtege - WEB APP

Data de publicação: 23/06/2021

Data de criação: 23/06/2021

Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

Autor(es): AMAURY ANTÔNIO DE CASTRO JUNIOR; ADAIR DA SILVA OLIVEIRA JUNIOR; RODRIGO FUNABASHI JORGE; VALÉRIA QUADROS DOS REIS; JANDER GUIMARÃES FREIRE; NAHRI BALESDENT MOREANO; GABRIELA ALVES CESAR; ANA RITA COIMBRA MOTTA DE CASTRO; ANA TEREZA GOMES GUERRERO; GABRIEL MATIAS DE LIMA SANTOS; LEONARDO FELIPE OLIVEIRA FREITAS; WILLIAS VIEIRA DA SILVA

Linguagem: HTML; JAVA SCRIPT; CSS

Campo de aplicação: SD-01; SD-03; SD-05; SD-07; SD-10

Tipo de programa: AP-01

Algoritmo hash: SHA-512

Resumo digital hash:

621EE198AF94D4CE5511F7FE5EC1B84A33FADD3B2A7E4410D6423E9CF5CB142161D350E2BAFDA4F0D70C18F2FE7AB93E219D2BD31B6CE7DA6EAF7B3FABDB756

Derivação autorizada: Sim. Título do Programa Original: PrEProtege. Autores: Amaury Antônio de Castro Junior; Bruno Barbieri de Pontes Café; Bruno de Moraes Tavares; Valéria Quadros dos Reis; Nathan Pereira Bispo; Danielle Lima Maidana Gauna Bentes; Jander Guimarães Freire; Kleber Meira Lima; Nahri Balesdent Moreano; Gabriela Alves Cesar; Ana Rita Coimbra Motta de Castro; Ana Tereza Gomes Guerrero. Número do Registro: BR 51 2021 000910-0

Expedido em: 20/07/2021



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
DIRETORIA DE PATENTES, PROGRAMAS DE COMPUTADOR E TOPOGRAFIAS DE CIRCUITOS INTEGRADOS

Aprovado por:
Joelson Gomes Pequeno
Chefe Substituto da DIPTO - PORTARIA/INPI/DIRPA Nº 02, DE 10 DE FEVEREIRO DE 2021



4.2.2 Patente 2



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
DIRETORIA DE PATENTES, PROGRAMAS DE COMPUTADOR E TOPOGRAFIAS DE CIRCUITOS INTEGRADOS

Certificado de Registro de Programa de Computador

Processo Nº: **BR512021001590-8**

O Instituto Nacional da Propriedade Industrial expede o presente certificado de registro de programa de computador, válido por 50 anos a partir de 1º de janeiro subsequente à data de 23/06/2021, em conformidade com o §2º, art. 2º da Lei 9.609, de 19 de Fevereiro de 1998.

Título: PrEProtege - API

Data de publicação: 23/06/2021

Data de criação: 23/06/2021

Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

Autor(es): AMAURY ANTÔNIO DE CASTRO JUNIOR; ADAIR DA SILVA OLIVEIRA JUNIOR; RODRIGO FUNABASHI JORGE; VALÉRIA QUADROS DOS REIS; JANDER GUIMARÃES FREIRE; NAHRI BALESDENT MOREANO; GABRIELA ALVES CESAR; ANA RITA COIMBRA MOTTA DE CASTRO; ANA TEREZA GOMES GUERRERO; GABRIEL MATIAS DE LIMA SANTOS; LEONARDO FELIPE OLIVEIRA FREITAS; WILLIAS VIEIRA DA SILVA

Linguagem: SQL; RUBY

Campo de aplicação: SD-01; SD-03; SD-05; SD-07; SD-10

Tipo de programa: AP-01

Algoritmo hash: SHA-512

Resumo digital hash:
0561427BD6FA2C678A2E890E81D4D9C12EFC2E98156D833F121E775A7C2377E9580A2F4F7305A232383B92510B
591652D6484DBD9843EF23AF367C2229BD87E8

Derivação autorizada: Sim, Título do Programa Original: PrEProtege Autores: Amaury Antônio de Castro Junior; Bruno Barbieri de Pontes Cafeo; Bruna de Moraes Tavares; Valéria Quadros dos Reis; Nathan Pereira Bispo; Danielle Lima Maidana Gauna Benites; Jander Guimarães Freire; Kleber Meira Lima; Nahri Balesdent Moreano; Gabriela Alves Cesar; Ana Rita Coimbra Motta de Castro; Ana Tereza Gomes Guerrero. Número do Registro: BR 51 2021 000910-0

Expedido em: 20/07/2021



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
DIRETORIA DE PATENTES, PROGRAMAS DE COMPUTADOR E TOPOGRAFIAS DE CIRCUITOS INTEGRADOS

Aprovado por:
Joelson Gomes Pequeno
Chefe Substituto da DIPTO - PORTARIA/INPI/DIRPA Nº 02, DE 10 DE FEVEREIRO DE 2021



4.2.3 Patente 3



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
DIRETORIA DE PATENTES, PROGRAMAS DE COMPUTADOR E TOPOGRAFIAS DE CIRCUITOS INTEGRADOS

Certificado de Registro de Programa de Computador

Processo Nº: **BR512021001591-6**

O Instituto Nacional da Propriedade Industrial expede o presente certificado de registro de programa de computador, válido por 50 anos a partir de 1º de janeiro subsequente à data de 23/06/2021, em conformidade com o §2º, art. 2º da Lei 9.609, de 19 de Fevereiro de 1998.

Título: PrEProtege - MOBILE APP

Data de publicação: 23/06/2021

Data de criação: 23/06/2021

Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

Autor(es): AMAURY ANTÔNIO DE CASTRO JUNIOR; ADAIR DA SILVA OLIVEIRA JUNIOR; RODRIGO FUNABASHI JORGE; VALÉRIA QUADROS DOS REIS; JANDER GUIMARÃES FREIRE; NAHRI BALESSENT MOREANO; GABRIELA ALVES CESAR; ANA RITA COIMBRA MOTTA DE CASTRO; ANA TEREZA GOMES GUERRERO; GABRIEL MATIAS DE LIMA SANTOS; LEONARDO FELIPE OLIVEIRA FREITAS; WILLIAS VIEIRA DA SILVA

Linguagem: JAVA; XML

Campo de aplicação: SD-01; SD-03; SD-05; SD-07; SD-10

Tipo de programa: AP-01

Algoritmo hash: SHA-512

Resumo digital hash:
E22E7AC2AED343EC2E94DDC215746A3F9E2ED2B5A27F035CC23E5D8C36ECC0AA51963C3484AE4AC79C45E7
4C1110A0D366E543C11F7CA5705EC27FE83809A6F3

Derivação autorizada: Sim, Título do Programa Original: PrEProtege. Autores: Amaury Antônio de Castro Junior; Bruno Barbieri de Pontes Cafeo; Bruna de Moraes Tavares; Valéria Quadros dos Reis; Nathan Pereira Bispo; Danielle Lima Maidana Gauna Benites; Jander Guimarães Freire; Kleber Meira Lima; Nahri Balesdent Moreano; Gabriela Alves Cesar; Ana Rita Coimbra Motta de Castro; Ana Tereza Gomes Guerrero. Número do Registro: BR 51 2021 000910-0.

Expedido em: 20/07/2021



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

MINISTÉRIO DA ECONOMIA

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

DIRETORIA DE PATENTES, PROGRAMAS DE COMPUTADOR E TOPOGRAFIAS DE CIRCUITOS INTEGRADOS

Aprovado por:

Joelson Gomes Pequeno

Chefe Substituto da DIPTO - PORTARIA/INPI/DIRPA Nº 02, DE 10 DE FEVEREIRO DE 2021



A epidemia da infecção pelo HIV iniciou-se há 40 anos e, desde então, tornou-se um grave problema de saúde pública e continua a preocupar as principais instituições de saúde em todo o mundo.

Neste cenário, o presente estudo teve como objetivo investigar os aspectos epidemiológicos e moleculares da infecção pelo HIV em homens que fazem sexo com homens e mulheres trans, além do desenvolvimento de novas tecnologias digitais visando o aumento de acesso as estratégias de prevenção do HIV na população-chave. Em perspectivas maiores, pretende-se que estes dados sejam capazes de nortear e fomentar as decisões das políticas públicas de prevenção à infecção pelo HIV e outras IST.

Dados nacionais mostram, que, no Brasil, a epidemia do HIV permanece concentrada em grupos populacionais que se encontram em situação de elevada vulnerabilidade à essa infecção devido aos fatores comportamentais que expõem alguns indivíduos às situações de risco de aquisição do HIV (FONNER *et al.*, 2016).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), considera-se populações-chave os trabalhadores do sexo, pessoas que fazem uso de drogas injetáveis, pessoas trans, pessoas privadas de liberdade, gays e outros homens que fazem sexo com homens que possuem comportamentos que os expõe ao elevado risco de aquisição de HIV, hepatites virais (HV) e outras ISTs. Estes comportamentos estão associados à situação de vulnerabilidade social enfrentada por estes grupos (UNAIDS, 2015). Porém, é importante destacar que apenas pertencer a estes grupos não os caracteriza como população-chave, essa associação se faz por meio da exposição frequente ao risco de aquisição do HIV (BRASIL; 2021).

Segundo os dados do Boletim Epidemiológico HIV/aids de 2021, a prevalência da infecção pelo HIV na população geral é de 0,43%. Enquanto os dados na população de homens que fazem sexo com homens (HSH), mulheres transgênero e travestis são de, aproximadamente, 14,2% e 23,7% respectivamente (VERAS *et al.*, 2015; KERR *et al.*, 2017; BRASIL, 2019a).

No presente estudo, entre os 430 participantes elegíveis, encontramos uma prevalência da infecção pelo HIV de 9% (25/278) nos HSH e de 24,3%

(37/152) em mulheres transgênero e travesti. Esses resultados são semelhantes aos encontrados em outros estudos conduzidos em populações chave e semelhante aos dados publicados no Boletim Epidemiológico do HIV/aids na mesma população (SZWARCOWALD, 2016; GRINSZTEJN *et al.*, 2017; JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2016). A alta prevalência de HIV encontrada nessa população foi similar aos dados de outros países (BARALSD, POTEAT T, STROMDAHL S *et al.*, 2013; SALAZAR LF *et al.*, 2017; REIF, S S., 2013). Uma vez que o presente estudo foi conduzido em anos anteriores aos estudos nacionais, vale ressaltar que as prevalências de infecção pelo HIV nesta população permanecem elevadas.

A prevalência de HIV de 9% em gays e outros homens que fazem sexo com homens foi similar ao encontrado em um estudo de prevalência com HSH em países da América Latina, incluindo o Brasil. Este estudo revelou uma prevalência de HIV de 12,6% (UNAIDS, 2020; TORRES RMC *et al.*, 2017). Os resultados demonstram que, gays e outros homens que fazem sexo com homens possuem comportamentos que os expõem ao risco de infecção pelo HIV, como uso irregular de preservativo e múltiplos parceiros sexuais (FIGUEROA JP *et al.*, 2013; OJIKUTU BO *et al.*, 2018). Além disso, a homofobia, o estigma e o medo de revelar sua orientação sexual são consideradas barreiras que impedem esta população de procurarem o serviço de saúde e se informarem sobre os métodos de prevenção à infecção pelo HIV (QUINN K, BOWLEG L, DICKSON-GOMEZ J *et al.*, 2019; LOGIE CH *et al.*, 2016; COELHO. LE *et al.*, 2021).

Altas prevalências de HIV em população transgênero são comumente descritas na literatura. Em 2008, uma meta-análise que, incluiu 22 países relatou uma prevalência de HIV de 27.7% em mulheres trans (HERBST JH, *et al.*, 2008). Em 2011, o Centro de Controle de Prevenção de Doenças (CDC) relatou que mulheres trans têm maior porcentagem de novos diagnósticos de infecção pelo HIV (CDC; 2010). Estes números mostram que muitas mulheres trans enfrentam barreiras estruturais que contribuem, desproporcionalmente, para o risco de aquisição do HIV. O estigma, discriminação, falta de segurança expõe essas mulheres ao risco elevado de aquisição desta infecção (OPERARIO D, NEMOTO T., 2010; POTEAT T., *et al.*, 2015).

Diversos estudos demonstram que a infecção pelo HIV é um problema social e, por vezes, isso influencia no comportamento sexual das populações

vulneráveis (COSTA, A. B.; et al; 2015; BENEVIDES; NOGUEIRA, 2019). No Brasil, a marginalização das mulheres transgênero e travestis é comum. A maior parte delas vive em condições de miséria e exclusão social. Sem acesso à educação, saúde, qualificação profissional, oportunidade de inclusão ao mercado de trabalho formal e às políticas públicas (BENEVIDES; NOGUEIRA, 2019).

Em nosso estudo, as variáveis associadas à infecção pelo HIV entre o grupo de mulheres trans e travestis foram: ter sido forçada fisicamente a ter relações sexuais, coinfeção HIV/sífilis e coinfeção HIV/HCV. Em relação à violência sexual sofrida pelas mulheres trans e travestis, estudos demonstraram que esta população é frequentemente vítima de violência sexual incluindo a familiar, uma vez que sofre com o estigma e o preconceito de sua identidade de gênero. Além disso, está à margem da sociedade e recorre ao trabalho sexual como forma de sobrevivência, sendo expostas diuturnamente a violência física e psicológica. Estes fatores podem também contribuir para as situações de elevada vulnerabilidade à aquisição da infecção pelo HIV (BIANCHI FT., *et al.*, 2014; NEMOTO T, BODEKER B, IWAMOTO M, 2011; PEITZMEIER SM, *et al.*, 2015).

Em relação aos dados epidemiológicos, as coinfeções HIV/sífilis e HIV/HCV entre mulheres trans e travestis foram associadas à infecção pelo HIV. Estas coinfeções foram descritas em outros estudos de prevalência com a mesma população. O compartilhamento das mesmas vias de transmissão pode aumentar a chance de ocorrência dessas coinfeções (PIRES, *et al.*, 2014). O número elevado de parceiros sexuais, o descomprometimento com o uso regular de preservativo, uso de drogas injetáveis e a violência sexual são comportamentos e fatores que podem aumentar o risco de aquisição das infecções causadas pelo HIV, HCV e *Treponema pallidum* (CHARIYALERTSAK S *et al.*, 2011; OPERARIO D, BURTON J, UNDERHILL K, SEVELIUS J., 2008).

Com isso, em 2013 o Ministério da Saúde por meio da política nacional de prevenção passa a divulgar medidas de prevenção as IST, como a Prevenção Combinada (UNAIDS, 2017).

Por definição, a Prevenção Combinada associa vários métodos de prevenção ao HIV e outras IST, tornando o usuário protagonista na tomada de decisão sobre qual a melhor maneira de se proteger dessas infecções

(DCCI/SVS/MS, 2022). Medidas de prevenção convencionais como o uso regular do preservativo, uso de gel lubrificante continuam a ser incentivadas e disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde. Porém, as intervenções biomédicas, como uso de PrEP e PEP passam a se destacar em relação a prevenção do HIV (BRASIL, 2022).

Em dezembro de 2017, após estudos nacionais e internacionais terem validado a eficácia da PrEP como medida de prevenção à infecção pelo HIV, esta prevenção passa a ser disponibilizada gratuitamente no sistema público de saúde em 11 estados brasileiros totalizando 36 serviços de saúde (BRASIL, 2019).

Seguindo as primeiras orientações, o público ao qual esta prevenção era destinada eram gays e outros homens que fazem sexo com homens, trabalhadores do sexo, mulheres transgênero, travestis e o parceiro negativo para o HIV em casais sorodiferentes (BRASIL, 2018). Essas medidas visavam reduzir a incidência de HIV em populações em situação de vulnerabilidade.

Os dados do nosso segundo estudo são pioneiros uma vez que o estado de Mato Grosso do Sul não aparece no Relatório Nacional de Implantação da PrEP de 2018, pois iniciou a distribuição desta profilaxia tardiamente em julho de 2019. Diante disso, os dados locais tornam-se ainda mais relevantes para todo o território nacional. O presente estudo foi conduzido em 261 usuários de PrEP, sendo a maioria gays e outros homens que fazem sexo com homens, enquanto apenas 7,7% (20/261) eram mulheres trans. Estes dados se assemelham aos encontrados no estudo nacional PrEPBrasil (HOAGLAND, B. *et al.*, 2017; GRINSZTEJN, B. *et al.*, 2018).

Como discutido anteriormente, as mulheres transgênero e travestis encontram dificuldades em acessar o sistema de saúde. Estas barreiras entre estas usuárias e o serviço precisam ser conhecidas e eliminadas para que as diferentes formas de prevenções estejam disponíveis e sejam eficazes frente à interrupção da transmissão do vírus (DE BONI *et al.*, 2018).

Apesar da PrEP ter eficácia comprovada na prevenção, a infecção pelo HIV e outras IST continuam a ser transmitidas com o uso irregular do preservativo interno ou externo. No presente estudo, foi encontrada uma taxa de incidência de sífilis ativa de 11,9 por 100 pessoas/ano entre os usuários da profilaxia estudados. Altas taxas de incidência de IST em usuários de PrEP já

foram descritos em outros estudos, como no PrEPBrasil e estudos internacionais (BRASIL, 2020; TRAEG *et al.*, 2019). Vale ressaltar que a PrEP faz parte de um conjunto de profilaxias que quando combinadas podem evitar novas infecções de IST.

Demonstrações de eficácia da PrEP são consensuais, o que indicam que a falha e a soroconversão estão associados a má adesão à esta profilaxia. Entre os 261 usuários de PrEP estudados, 7 (7/261) adquiriram a infecção pelo HIV representando uma taxa de incidência de 2.7 por 100 pessoas/ano. Estes resultados foram encontrados por outros pesquisadores e embasam a teoria de má adesão ao uso dos antirretrovirais (VELOSO *et al.*, 2018).

Em outros estudos os pacientes que apresentavam níveis detectáveis de PrEP no sangue obtiveram taxas de proteção variando de 90 a 92% (BAETEN J, CELUM C *et al.*, 2012). Estes dados demonstram que a PrEP consegue atingir seus objetivos. Porém, a nova busca é por estratégias que possibilitam o aumento da adesão dos usuários de PrEP.

Alguns trabalhos defendem que uma abordagem cognitivo-comportamental pode resultar em uma melhora da adesão. Nessa vertente são analisadas as variáveis psicológicas (percepção de controle, otimismo, autoeficácia, habilidades de enfrentamento do estresse, crenças de saúde e atitudes relacionadas à doença e ao tratamento) e o comportamento de adesão, uma vez que todos esses aspectos precisariam ser trabalhados em conjunto, e não de forma isolada (YANG Y *et al.*, 2014; FISHER JD *et al.*, 2011).

Novas estratégias biomédicas estão sendo desenvolvidas e testadas para auxiliar na melhora da adesão dos usuários de PrEP. Uma delas é a PrEP sob demanda ou PrEP baseada em eventos que, apesar de não estar regulamentada ou disponível nas unidades públicas de saúde, alguns estudos trabalham com esta possibilidade. O estudo francês IPERGAY demonstrou que esse método foi altamente eficaz na prevenção do HIV em homens gays e outros homens que fazem sexo com homens. Porém, revelou que o método 2-1-1 provocou dúvidas em alguns participantes com relação a exposição ao risco de infecção pelo HIV (MOLINA *et a.*, 2017).

Outra possibilidade promissora em relação a PrEP é o uso de antirretrovirais injetáveis, exemplo o cabotegravir. Dois estudos usaram esta metodologia e os resultados preliminares são satisfatórios. O estudo de fase III

HPTN 083, realizado em conjunto com outros países e com a participação de três capitais brasileiras, São Paulo, Rio de Janeiro e Porto Alegre, realizado com populações em situação vulnerável, no qual o cabotegravir se mostrou altamente eficaz (BELOQUI, J., 2021). E o estudo HPTN 084 avaliou o cabotegravir em mulheres da África Subsaariana e até o momento os resultados são promissores. Este estudo pode reduzir a incidência de HIV no país mais prevalente para esta infecção (BELOQUI, J., 2021).

O terceiro resultado deste estudo oferece a possibilidade de uso de novas tecnologias para facilitar a adesão dos usuários de PrEP. Diante disso, um software intitulado PrEProtege foi desenvolvido pelo nosso grupo de pesquisa, resultando em três registros de programa de computador, BR 512021001589-4, BR 5120211590-8, BR 5120211591-6. Esta proposta pretende facilitar o acesso dos usuários ao sistema de saúde. Por meio dele é possível agendar consultas na unidade de saúde dispensadora de PrEP, agendar e visualizar resultados de exames laboratoriais, cadastrar lembretes de horários de medicações, vacinas, bem como informativos técnicos para aumentar a autonomia e qualidade de vida dos usuários de PrEP. Neste protótipo, ainda é possível registrar intercorrências e dúvidas pontuais para serem sanadas durante o atendimento médico presencial.

O estudo brasileiro de Bezerra *et al.*, 2022 foi eficaz no recrutamento de gays e HSH para a participação dos mesmos nas ações de prevenção disponíveis nos serviços de saúde. Por meio do implemento da tecnologia esta população era recebida convites para conhecer e utilizar a PrEP. Uma estratégia digital que utilizou as redes sociais pessoas dos participantes e aplicativos de relacionamento. Este trabalho corrobora com as expectativas do software desenvolvido em nosso estudo. Mostrando que a população LGBTQIA+ pode aderir as medidas de prevenção com o auxílio de novas tecnologias.

Diante disso, pretende-se, após a implantação do PrEProtege nas unidades de saúde locais, extrapolar o *software* para outras enfermidades e agravos. Tecnologia semelhante a esta foi disponibilizada pelo Ministério da Saúde, por meio do aplicativo Viva Bem, que contribui para a melhor adesão de pacientes em tratamento para HIV/aids em uso de medicamentos antirretrovirais. Entretanto, ressalta-se a necessidade de estudos posteriores que possam identificar as principais barreiras de acesso das populações em situação de

vulnerabilidade aos serviços de saúde. Destaca-se ainda que o apoio governamental e as políticas de prevenção são importantes para o desenvolvimento e implantação de novas tecnologias digitais como ferramentas auxiliares na prevenção de novas infecções, contribuindo assim para a interrupção da cadeia de transmissão do HIV.

Os resultados encontrados neste trabalho fornecem informações sobre prevalência e fatores de risco associados à infecção pelo HIV na população de gays e outros HSH. Além disso, demonstra elevada taxa de incidência para IST na população usuária de PrEP. Estes dados são úteis para que políticas de prevenção específicas para as pessoas mais acometidas por esta infecção possam ser implementadas. Seja por meio das medidas de prevenção convencional ou com o auxílio de novas tecnologias e *software*, a política pública de prevenção ao HIV será mais efetiva e conquistará melhores resultados aos usuários do SUS.

6 CONCLUSÃO

Foi encontrada uma elevada prevalência de infecção pelo HIV, sendo 9% (25/278) na população de homens que fazem sexo com homens e 24,3% (37/152) nas mulheres transgênero e travestis de Campo Grande – MS. O fator de risco associado à infecção pelo HIV em HSH foi ter idade maior ou igual a 30 anos. Violência sexual, coinfeção HIV e sífilis, coinfeção HIV e hepatite C foram associados à infecção pelo HIV nas mulheres transgênero e travestis.

A análise filogenética das sequências do HIV circulante revelou a predominância do subtipo B na população estudada.

Os usuários da PrEP oral atendidos em Campo Grande-MS são predominantemente jovens, gays e outros HSH, dados esses similares ao divulgado no Relatório Nacional de Implantação da PrEP.

A taxa de incidência de sífilis ativa na população estudada foi de 11,9 por 100 pessoas/ano. Para a infecção pelo HIV, a taxa de incidência encontrada foi de 2,7 por 100 pessoas/ano, demonstrando a ocorrência dessa infecção durante o período de avaliação do estudo. A taxa de incidência de sífilis ativa foi de 1,2 por 100 pessoas/ano. Ter tido relação sexual com parceiros do mesmo sexo foi associado ao risco de ocorrência de IST na população estudada. Estas informações demonstram que o uso de PrEP não substitui o uso regular do preservativo e que a eficácia da PrEP depende de uma boa adesão dos usuários a esta profilaxia.

Um software, registrado no Instituto Nacional da Propriedade Industrial com certificado de registro de programa de computador, sob N. BR 512021001589-4, BR 5120211590-8, BR 5120211591-6, foi desenvolvido para auxiliar na adesão a PrEP está concluído nas linguagens JAVA, XML, HTML, JAVA SCRIPT, CSS, SQL e RUBY.

REFERÊNCIAS

ABECASIS, A. B.; VANDAMME, A.-M.; LEMEY, P. Quantifying Differences in the Tempo of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Subtype Evolution. **Journal of Virology**, v. 83, n. 24, p. 12917-12924, 2009.

ARTHUR, L. O; BESS, J. W; SOWDER, R. C.I; BENVENISTE, R. E; MANN, D. L; CHERMAN, J.C; HENDERSON, L. E. Cellular proteins bound to immunodeficiency virus: implications of pathogenesis and vaccines. **Science**, 258: 1935 – 1938, 1992.

ATTIA, S. *et al.* Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: Systematic review and meta-analysis. **AIDS**, v. 23, n. 11, p. 1397-1404, 2009.

BARAL SD, POTEAT T, STROMDAHL S, *et al.* Worldwide Burden of HIV in Transgender Women: a Systematic review and Meta-analysis. **Lancet Infect Dis** 2013, 13(3):214-22.

BARRÉ-SINOUSSE, F.; CHERMANN, J. C.; REY, F.; NUGEYRE, M. T.; CHAMARET, S.; GRUEST, J.; DAUGUET, C.; AXLER-BLIN, C.; VÉZINET-BRUN, F.; ROUZIOUX, C.; ROZENBAUM, W.; MONTAGNIER, L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v. 220, n. 4599, p. 868–871, 1983.

BARRE-SINOUSSE, F. HIV as the cause of AIDS. **Lancet**, v. 348, n. 9019, p. 31 – 35, July 1996.

BAETEN J, CELUM C. Systemic and Topical Drugs for the Prevention of HIV Infection: Antiretroviral Pre-exposure Prophylaxis. **Annu Rev Med**. 2012;64(1):120928131129008.

BELOQUI, J. Estudos de PrEP com cabotegravir injetável mostram altas taxas de eficácia. *Boletim Vacinas*. N. 34. 2021. Disponível em: <http://giv.org.br/boletimvacinas/pdf/boletim-vacinas-anti-hiv-aids-34-giv.pdf>.

BERGER EA, MURPHY PM, FARBER JM. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease. *Annu Rev Immunol*. 1999;17:657-700.

BENEVIDES BG, NOGUEIRA SNB. 2020 Dossiê dos assassinatos e da violência contra travestis e transexuais brasileiras em 2021 / (Orgs). – **São Paulo**: Expressão Popular, ANTRA, IBTE, 80p. ISBN: 978857743385.

BIANCHI FT, REISEN CA, ZEA MC, VIDAL-ORTIZ S, GONZALES FA, BETANCOURT F, AGUILAR M, POPPEN PJ. Sex Work among Men Who Have sex with Men and Transgender Women in Bogotá. *Arch Sex Behav* 2014, 43 (8): 1637-1650.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Boletim Epidemiológico HIV/Aids**, Brasília, DF, n. espec., p. 1, dez. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Indicadores Clínicos - DCCI**. 2022. Disponível em: . Acesso em: 30 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Manual Técnico para Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças** | Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. 2020a.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das infecções sexualmente transmissíveis do HIV e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV** | Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. 2018.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das infecções sexualmente transmissíveis do HIV e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-Exposição (PEP) de Risco à Infecção pelo HIV** | Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. 2019.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das infecções sexualmente transmissíveis do HIV e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV** | Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. 2022.

BRASIL. RESOLUÇÃO CFM Nº 2.314, DE 20 DE ABRIL DE 2022 BRASILb. RESOLUÇÃO CFM Nº 2.314, DE 20 DE ABRIL DE 2022. **Define e regulamenta a telemedicina, como forma de serviços médicos mediados por tecnologias de comunicação.** Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-cfm-n-2.314-de-20-de-abril-de-2022-397602852>.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2021.** Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Guia institucional Viva Melhor Sabendo.** Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis,

do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. p. 410, 2018. BRASIL. Portaria no 264, de 17 de fevereiro de 2020. Define as terminologias adotadas em legislação nacional, conforme o disposto no Regulamento Sanitário Internacional 2005 (RSI 2005), a relação de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória em todo o território nacional e estabelece fluxo, critérios, responsabilidades e atribuições aos profissionais e serviços de saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, seção 1, edição 35, p. 97, 2020b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo de investigação de transmissão vertical**. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST). **Brasília**: Ministério da Saúde; 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. O que é prevenção combinada. 2022 Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/assuntos/prevencao-combinada/o-que-e-prevencao-combinada>). Acesso em: 01 set 2022.

BROWN, PO. Integration. In: Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE, editors. Retroviruses. **Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory PressCold Spring Harbor Laboratory Press**.; 1997.

CELESIA, B. M. *et al.* Late presentation of HIV infection: Predictors of delayed diagnosis and survival in Eastern Sicily. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 17, n. 16, p. 2218-24, 2013.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Pneumocystis Pneumonia--Los Angeles. 1981. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 45, n. 34, p. 729–733, 30 Aug. 1996.

CDC. 1982. Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome - **United States**. **MMWR**, 31:507-514.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. HIV testing at CDC-funded sites, United States, Puerto Rico, and the US Virgin Islands, 2010.

CHARIYALERTSAK S, KOSACHUNHANAN N, SAOKHEIO P, *et al.* HIV Incidence, Risk Factors and Motivation for Biomedical Intervention among Gay, Bisexual Men and Transgender Persons in Northern Thailand. **PLoS One** 2011, 6(9):e24295.

CHOOPANYA K. *et al.* Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **Lancet** 2013;381:2083-90.

COELHO, L.E., TORRES, T. S., VELOSO, V. G., GRINSZTEJN. V.G., JALIL. E.M., WILSON, E.C., MCFARLAND, W. The Prevalence of HIV Among Men Who Have Sex With Men (MSM) and Young MSM in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review. **AIDS and Behavior**. <https://doi.org/10.1007/s10461-021-03180-5>. 2021.

COSTA AB, FONTANARI AM, JACINTO MM, DA SILVA DC, LORENCETTI EK, DA ROSA FILHO HT, MUELLER A, DE GARCIA CG, NARDI HC, KOLLER SH, AND LOBATO MI. 2015 “Population-Based HIV Prevalence and Associated Factors in Male-to-Female Transsexuals from Southern Brazil.” **Archives of Sexual Behavior** 44 (2): 521–524. [PubMed: 25245931].

D'ARC, M. *et al.* Origin of the HIV-1 group O epidemic in western lowland gorillas. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], 2015.

da Silva, R.G.L., Chammas, R. & Novaes, H.M.D. Rethinking approaches of science, technology, and innovation in healthcare during the COVID-19 pandemic: the challenge of translating knowledge infrastructures to public needs. **Health Res Policy Sys** 19, 104 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12961-021-00760-8>.

DAVIS, K. C.; HORSBURGH, C. R.; HASIBA, U.; SCHOCKET, A.L.; KIRKPATRICK, C. H. Acquired immunodeficiency syndrome with haemophilia. **Annals of Internal Medicine**, v 98, n. 3, p. 284 – 286, Mar.1983.

DEEKS, S. G. *et al.* HIV infection. Nature Reviews Disease Primers, [s. l.], 2015.

DEUTSCH MB, GLIDDEN DV, SEVELIUS J, KEATLEY J, MCMAHAN V, GUANIRA J, *et al.* HIV pre-exposure prophylaxis in transgender women: a subgroup analysis of the iPrEx trial. **Lancet HIV**.2015;2(12):e512–9.

DOOLITTLE, R. F.; FENG, D. F.; MCCLURE, M. A. & JOHNSON, M. S., 1990. Retrovirus Phylogeny and Evolution. **Current Topics in Microbiology and Immunology** 157, 1-18.

ENGELMAN A, CHEREPANOV P. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. **Nat Rev Microbiol**. 10. England 2012. p. 279-90.

FISCHL, M. A.; RICHMAN, D. D.; GRIECO, M. H.; GOTTLIEB, M. S.; VOLBERDING, P. A.; LASKIN, O. L.; LEEDOM, J. M.; GROOPMAN, J. E.; MILDVAN, D.; SCHOOLEY, R. T. The Efficacy of Azidothymidine (AZT) in the Treatment of Patients with AIDS and AIDS-Related Complex. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **The New England Journal of Medicine**, v. 317, n. 4, p. 185–191, 23 July 1987.

FRANKEL AD, YOUNG JA. HIV-1: fifteen proteins and an RNA. **Annu Rev Biochem.** 1998;67:1-25.

FREED, E. O. **HIV-1 assembly, release and maturation**, 2015

FREED, E. O. HIV – 1 replication. **Somatic Cell and Molecular Genetics.** 26: 13 – 33, 2002.

FREED, E. O.; MARTIN, M. a. HIVs and their replication. In: Fields Virology, 4th ed. [s.l: s.n.].

FIGUEROA JP, WEIR SS, JONES-COOPER C, BYFELD L, HOBBS MM, MCKNIGHT I, *et al.* High HIV prevalence among men who have sex with men in Jamaica is associated with social vulnerability and other sexually transmitted infections. **West Indian Med J.** 2013;62:286–91.

FONNER, V. A. *et al.* Effectiveness and safety of oral HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) for all populations: A systematic review and meta-analysis. **AIDS**, v. 30, n. 12, p. 1973-1983, July 2016.

GALLO, R. C. Growth of Human Normal and Leukemic T Cells: T-Cell Growth Factor (TCGF) and the Isolation of a New Class of RNA Tumor Viruses (HTLV). **Blood Cells**, v. 7, n. 2, p. 313–329, 1981.

GALVÃO-CASTRO, B; IVO-DOS-SANTOS, J; COUTO-FERNANDEZ, J. C; BONGERTZ, V; CHEQUER-BOU-ABIB, D; SION, F.S; BARTH, O. M; PEREIRA, H; PEREIRA, M. S. Isolation and antigenic characterization of Human Immunodeficiency virus (HIV) in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 82, n.4, p. 453 – 456, Dez. 1987.

GLIDDEN DV, BUCHBINDER SP, ANDERSON PL, MCMAHAN V, AMICO KR, LIU A, *et al.* PrEP engagement for HIV prevention: results from the iPrEx **Open Label Extension (OLE)**. 2015.

GONDA, M. A. *et al.* Sequence homology and morphologic similarity of HTLV-III and visna virus, a pathogenic lentivirus. **Science**, [s. l.], 1985.

GOTTLIEB, M. S.; SCHROFF, R.; SCHAKER, H. M.; WEISMAN, J. D.; FAN, P. T.; WOLF, R. A.; SAXON, A. Pneumocystis pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. **New England Journal of Medicine**, v. 305, n. 24, p. 1425 – 1431, Dec. 1981.

GOTTLIEB, M. S. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. 1981. **American journal of public health**, [s. l.], 2006.

GRANICH R, WILLIAMS B, MONTANER J, ZUNIGA JM. 90-90-90 and ending AIDS: necessary and feasible. **Lancet** 2017; 390:341-3.

GRANT, R. M. *et al.* Pre-exposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. **The New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 27, p. 2587-2599, 2010.

HEMELAAR, J. **Implications of HIV diversity for the HIV-1 pandemic**, 2013.

HEMELAAR, J. **The origin and diversity of the HIV-1 pandemic**, 2012.

HERBST JH, JACOBS ED, FINLAYSON TJ, *et al.* Estimating HIV prevalence and risk behaviors of transgender persons in the United States: a systematic review. **AIDS Behav** 2008; 12: 1–17.

HOTTIGER M, HUBSCHER U. Human Immunodeficiency Virus type 1 reverse transcriptase. **Biol Chem Hoppe Seyler**. 1996;377(2):97-120.

KAHN JO, MARTIN JN, ROLAND ME, *et al.* Feasibility of postexposure prophylaxis (PEP) against human immunodeficiency virus infection after sexual or injection drug use exposure: the San Francisco PEP Study. **J Infect Dis**. 2001;183(5):707–14. <https://doi.org/10.1086/318829>.

KORBER, B. *et al.* **Evolutionary and immunological implications of contemporary HIV-1 variation**, 2001.

KUIKEN, C. L.; FOLEY, B.; HAHN, B.; KORBER, B.; MARX, P. A.; MCCUTCHAN, F.; MELLORS, J. W.; MULLINS, J. I.; SODROSKI, J. & WOLINKSY, S., 2000a. HIV Sequence Compendium. 2000. **Los Alamos National Laboratory**, Los Alamos: Theoretical Biology and Biophysics Group.

LANDOVITZ RJ, FLETCHER JB, INZHAKOVA G, LAKE JE, SHOPTAW S, REBACK CJ. A novel combination HIV prevention strategy: post-exposure prophylaxis with contingency management for substance abuse treatment among methamphetamineusing men who have sex with men. **AIDS Patient Care STDS**. 2012;26(6):320–8. <https://doi.org/10.1089/apc.2011.0432>.

LEDERMAN, M. M. Hemophilia, human immunodeficiency virus and human immunodeficiency virus pathogenesis. **Journal of Trombosis and Haemostasis**, v. 104, n. 5, p. 911 – 914, nov. 2010.

LEDERMAN, M. M. Hemophilia, human immunodeficiency virus and human immunodeficiency virus pathogenesis. **Journal of Trombosis and Haemostasis**, v. 104, n. 5, p. 911 – 914, nov. 2010.

LI, M. *et al.* Retroviral DNA integration: Reaction pathway and critical intermediates. **EMBO Journal**, [s. l.], 2006.

LOGIE CH, NEWMAN PA, WEAVER J, ROUNGKRAPHON S, TEPJAN S. HIV-Related Stigma and HIV Prevention Uptake Among Young Men Who Have Sex with Men and Transgender Women in Thailand. **AIDS Patient Care and STDs**. 2016;30:92–100

MAYER KH, MOLINA J-M, THOMPSON MA, ANDERSON PL, MOUNZER KC, DE WETJJ, *et al.* Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. **Lancet**. 2020;396(10246):239–54.

MELHUIISH, A; LEWTHWAITE, P. Natural history of HIV and AIDS. **Medicine**. 10.1016/j.mpmed.2018.03.010. 2018/04/01.

MOLINA JM, CHARREAU I, SPIRE B, COTTE L, CHAS J, CAPITANT C, TREMBLAY C, ROJAS-CASTRO D, CUA E, PASQUET A, BERNAUD C, PINTADO C, DELAUGERRE C, SAGAON-TEYSSIER L, MESTRE SL, CHIDIAC C, PIALOUX G, PONSCARME D, FONSART J, THOMPSON D, WAINBERG MA, DORÉ V, MEYER L; ANRS IPERGAY Study Group. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. **Lancet HIV**. 2017 Sep;4(9):e402-e410. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30089-9. Epub 2017 Jul 23. PMID: 28747274.

MONTGOMERY MC, OLDENBURG CE, NUNN AS, *et al*. Adherence to pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in a clinical setting. **PLoS ONE**. 2016;11(6):e0157742.

MOTOMURA, K.; CHEN, J.; HU, W.-S. Genetic Recombination between Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) and HIV-2, Two Distinct Human Lentiviruses. **Journal of Virology**, [s. l.], 2008.

NDUNG'U, T.; WEISS, R. A. **On HIV diversity**, 2012.

NSANZIMANA, S. *et al*. Life expectancy among HIV-positive patients in Rwanda: A retrospective observational cohort study. **The Lancet Global Health**, [s. l.], 2015.

OPERARIO D, BURTON J, UNDERHILL K, SEVELIUS J. Men who have sex with transgender women: Challenges to category-based HIV prevention. **AIDS and Behavior**. 2008;12(1):18–26.

OPERARIO D, NEMOTO T. HIV in transgender communities: syndemic dynamics and a need for multicomponent interventions. **J Acquir Immune Defic Syndr** 2010; 55 (suppl 2): S91–93.

OJIKUTU BO, BOGART LM, HIGGINS-BIDDLE M, DALE SK, ALLEN W, DOMINIQUE T, *et al.* Facilitators and Barriers to Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) Use Among Black Individuals in the United States: Results from the National Survey on HIV in the Black Community (NSHBC). **AIDS Behav.** 2018;22:3576–87.

POTEAT T, WIRTZ AL, RADIX A, *et al.* HIV risk and preventive interventions in transgender women sex workers. **Lancet** 2015; 385: 274–86.

PARKER, R.; CAMARGO, JR. K. R. Pobreza e HIV/AIDS: aspectos antropológicos e sociológicos. **Caderno de Saúde Pública**, São Paulo, v. 16, n. 1, p 89 – 102, 2000.

PEITZMEIER SM, YASIN F, STEPHENSON R, WIRTZ AL, DELEGCHOIMBOL A, DORJGOTOV M, BARAL S. Sexual Violence against Men who Have Sex with Men and Transgender women in Mongolia: A Mixed-Methods Study on Scope and Consequences. **PlosOne** 2015, 10 (10): e0139320.

PIMENTA, MARIA CRISTINA *et al.* Barreiras e facilitadores do acesso de populações vulneráveis à PrEP no Brasil: Estudo ImPrEP Stakeholders. **Cadernos de Saúde Pública [online]**. 2022, v. 38, n. 1 [Acessado 12 setembro 2022], e00290620. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00290620>>. Epub 12 Jan 2022. ISSN 1678-4464. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00290620>.

PLANTIER, J. C. *et al.* A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. **Nature Medicine**, [s. l.], 2009.

POIGNARD, P. *et al.* GP120: Biologic Aspects of Structural Features. **Annual Review of Immunology**, [s. l.], 2001.

POON, M. C.; LANDAY, A.; PRASTHOFER, E. F.; STAGNO, S. Acquired Immunodeficiency syndrome with *Pneumocystis carinii* pneumonia and *Mycobacterium avium* intracellular infection in a previously healthy patient with classic hemophilia. Clinical, immunologic, and virologic findings. **Annals Of Internal Medicine**, v. 98, n. 3, p. 287 – 290, Mar. 1983.

QUINN K, BOWLEG L, DICKSON-GOMEZ J. “The fear of being Black plus the fear of being gay”: The effects of intersectional stigma on PrEP use among young Black gay, bisexual, and other men who have sex with men. **Soc Sci Med**. 2019;232:86–93.

REIF SS, WHETTEN K, WILSON ER, *et al.* HIV/AIDS in the Southern USA: a disproportionate epidemic. **AIDS Care** 2014; 26: 351–359.

ROBERTSON, D. L.; ANDRESON, J. P.; BRADAC, J. A.; CARR, J. K.; FOLEY, B.; FUNKHOUSER, R. K.; GAO, F.; HAHN, B. H.; KALISH, M. L.; KUIKEN, C.; LEARN, G. HIV – 1 nomenclature proposal. **Science**. V. 288, n. 546, p. 55-56. Apr.2000.

ROQUES, P. *et al.* Phylogenetic characteristics of three new HIV-1 N strains and implications for the origin of group N. **AIDS**, [s. l.], 2004.

SALAZAR LF, CROSBY RA, JONES J, *et al.* Contextual, Experiential, and Behavioral Risk factors associated with HIV status: a descriptive analysis of transgender women residing in Atlanta, Georgia. **Int J STD AIDS** 2017, 1-8.

SHAYAN SJ, NAZARI R, KIWANUKA F. Prevalence of HIV and HCV among injecting drug users in three selected WHO-EMRO countries: a meta-analysis. **Harm Reduct J** (2021) 18:59

SZWARCWALD, C. L. **Relatório Técnico Final**. Brasília, DF: MS, 2016. Produto 6. Projeto 914BRZ1138.

TELESNITSKY A, GOFF SP. Reverse Transcriptase and the Generation of Retroviral DNA. In: Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE, editors. **Retroviruses. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory PressCold Spring Harbor Laboratory Press.**; 1997.

TORRES RMC, CRUZ MMD, PÉRISSÉ ARS, PIRES DRF. High HIV infection prevalence in a group of men who have sex with men. **Braz J Infect Dis.** 2017;21:596–605

TURNER, B. G; SUMMERS, M. F. Structural biology of HIV. **Journal of Molecular Biology**, 285: 1- 32, 1999.

UNAIDS. Estratégia do UNAIDS/ONUSIDA 2011 – 2015 – chegando a zero. 2010.

UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet | UNAIDS. 2022. Disponível em: **Fact sheet - Latest global and regional statistics on the status of the AIDS epidemic.** (unaids.org) . Acesso em: 11 maio. 2022.

UNAIDS. 2020 Global AIDS Report [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 15]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_global-aids-report_en.pdf.

VIDAL, N.; MULANGA, C.; BAZEPEO, S. E.; MWAMBA, J. K.; TSHIMPAKA, J.; KASHI, M.; MAMA, N.; VALÉA, D.; DELAPORTE, E.; LEPIRA, F.; PEETTERS, M. HIV type 1pol gene diversity and antirretroviral drug resistance mutations in the Democratic Republic of Congo (DRC), **Aids Research and Human Retroviruses**, v. 22, n. 2, p. 202-206, Feb. 2006.

VILLABONA-ARENAS, C. J. et al. HIV-1 group O infection in Cameroon from 2006 to 2013: Prevalence, genetic diversity, evolution and public health challenges. **Infection, Genetics and Evolution**, [s. l.], 2015.

WAWER, M. J. *et al.* Rates of HIV-1 Transmission per Coital Act, by Stage of HIV-1 Infection, in Rakai, Uganda. **The Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], 2005