

HIV EM CONTEXTO GLOBAL: IMPACTO DAS ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO, TRATAMENTO E SAÚDE PÚBLICA NOS DESFECHOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS - REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Hiv In The Global Context: Impact Of Prevention, Treatment, And Public Health Strategies On Clinical And Epidemiological Outcomes - A Systematic Review And Meta-Analysis

Lismeia Raimundo Soares¹, Jorge Casseb²

E-mail correspondente: lismeia@gmail.com

Data de publicação: 27 de Julho de 2026

DOI: <http://doi.org/10.55703/27644006060302>

RESUMO

Objetivo: Avaliar o impacto das principais estratégias de prevenção, tratamento e saúde pública relacionadas ao HIV sobre desfechos clínicos e epidemiológicos em diferentes populações e contextos globais. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática com metanálises temáticas, conduzida conforme as recomendações PRISMA 2020. Foram pesquisadas as bases MEDLINE/PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, CENTRAL e LILACS, além de registros de ensaios clínicos e referências dos estudos elegíveis, considerando publicações disponíveis até 21 de julho de 2026. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados individuais ou por conglomerados, coortes prospectivas e estudos populacionais longitudinais que avaliaram estratégias de prevenção, tratamento ou implementação relacionadas ao HIV. Os desfechos incluíram incidência da infecção, transmissão sexual e materno-infantil, mortalidade, eventos relacionados à aids, supressão viral, vinculação e retenção no cuidado. As sínteses quantitativas foram realizadas separadamente conforme a intervenção e o desfecho, utilizando modelos de efeitos aleatórios. **Resultados:** Foram incluídos 40 estudos independentes, abrangendo profilaxia pré-exposição, circuncisão masculina médica voluntária, tratamento como prevenção, prevenção da transmissão materno-infantil, início precoce da terapia antirretroviral, esquemas terapêuticos, profilaxia para doença avançada e intervenções comunitárias. A PrEP oral reduziu a aquisição do HIV, com risco relativo agrupado de 0,42, embora com elevada heterogeneidade associada principalmente à adesão. A circuncisão masculina apresentou risco relativo agrupado de 0,45, sem heterogeneidade relevante. O cabotegravir injetável e o lenacapavir semestral apresentaram incidências inferiores às observadas com a PrEP oral. O início precoce da terapia antirretroviral reduziu eventos graves, tuberculose e mortalidade. O tratamento como prevenção reduziu substancialmente a transmissão sexual, e não foram observadas transmissões geneticamente vinculadas durante aproximadamente 3.063 casais-ano de exposição sob supressão viral. A terapia combinada reduziu a transmissão materno-infantil para níveis inferiores a 2% em contextos de elevada adesão. As intervenções comunitárias apresentaram resultados heterogêneos, dependentes da vinculação, retenção e supressão viral. **Conclusão:** As estratégias atualmente disponíveis são capazes de reduzir expressivamente a incidência, a transmissão, a morbidade e a mortalidade relacionadas ao HIV. O maior impacto foi observado quando intervenções biomédicas de elevada eficácia foram combinadas com diagnóstico precoce, tratamento universal, adesão sustentada e continuidade assistencial. A redução da carga global do HIV depende da ampliação equitativa do acesso, do fortalecimento dos sistemas de saúde e do enfrentamento das barreiras sociais e estruturais que limitam a efetividade das intervenções.

Palavras-chave: Infecções por HIV; Profilaxia Pré-Exposição; Terapia Antirretroviral de Alta Atividade; Saúde Pública.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the impact of major HIV prevention, treatment, and public health strategies on clinical and epidemiological outcomes across different populations and global settings.

Methods: A systematic review with thematic meta-analyses was conducted in accordance with the PRISMA 2020 recommendations. MEDLINE/PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, CENTRAL, and LILACS were searched, together with clinical trial registries and reference lists of eligible studies, covering publications available through July 21, 2026. Individually randomized trials, cluster-randomized trials, prospective cohort studies, and longitudinal population-based studies evaluating HIV-related prevention, treatment, or implementation strategies were included. Outcomes comprised HIV incidence, sexual and mother-to-child transmission, mortality, AIDS-related events, viral suppression, linkage to care, and retention in care. Quantitative syntheses were conducted separately according to intervention and outcome using random-effects models. **Results:** Forty independent studies were included, covering pre-exposure prophylaxis, voluntary medical male circumcision, treatment as prevention, prevention of mother-to-child transmission, early antiretroviral therapy, therapeutic regimens, prophylaxis for advanced HIV disease, and community-based interventions. Oral PrEP reduced HIV acquisition, with a pooled relative risk of 0.42, although substantial heterogeneity was observed, mainly related to adherence. Voluntary medical male

circumcision yielded a pooled relative risk of 0.45, with no relevant statistical heterogeneity. Long-acting injectable cabotegravir and twice-yearly lenacapavir resulted in lower HIV incidence than oral PrEP. Early antiretroviral therapy reduced severe clinical events, tuberculosis, and mortality. Treatment as prevention markedly reduced sexual transmission, and no genetically linked transmissions were observed during approximately 3,063 couple-years of exposure under sustained viral suppression. Combination antiretroviral therapy reduced mother-to-child transmission to below 2% in settings with high adherence and adequate follow-up. Community-based interventions produced heterogeneous results that were strongly influenced by linkage to care, retention, and viral suppression. **Conclusion:** Available prevention and treatment strategies can substantially reduce HIV incidence, transmission, morbidity, and mortality. The greatest impact was observed when highly effective biomedical interventions were combined with early diagnosis, universal treatment, sustained adherence, and continuity of care. Reducing the global burden of HIV requires equitable access to preventive and therapeutic technologies, stronger health systems, and effective responses to the social and structural barriers that limit implementation.

Keywords: HIV Infections; Pre-Exposure Prophylaxis; Antiretroviral Therapy, Highly Active; Public Health.

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana permanece como um dos principais desafios da

saúde pública mundial, apesar dos avanços alcançados no diagnóstico, na prevenção e no tratamento. A evolução

da terapia antirretroviral transformou uma condição anteriormente associada à elevada mortalidade em uma doença crônica controlável, permitindo maior sobrevida, recuperação imunológica e redução expressiva da ocorrência de infecções oportunistas. Entretanto, a persistência de novas infecções, diagnósticos tardios, transmissão materno-infantil, falhas na vinculação ao cuidado e desigualdades no acesso às tecnologias preventivas demonstra que o controle do HIV não depende exclusivamente da disponibilidade de medicamentos, mas também da capacidade de incorporá-los de forma contínua, equitativa e adaptada aos diferentes contextos epidemiológicos.

A resposta global ao HIV passou por uma mudança progressiva de paradigma. Inicialmente concentradas na redução de comportamentos de risco e no uso de preservativos, as estratégias preventivas passaram a incorporar intervenções biomédicas capazes de modificar diretamente a probabilidade de aquisição ou transmissão do vírus. Entre essas intervenções, destacaram-se a profilaxia pré-exposição, a circuncisão masculina médica voluntária, a prevenção da transmissão materno-infantil e o tratamento antirretroviral utilizado

simultaneamente como recurso terapêutico e preventivo.

A profilaxia pré-exposição representou um dos principais avanços na prevenção do HIV em pessoas inicialmente soronegativas. Os primeiros ensaios demonstraram que a utilização oral de tenofovir, isolado ou associado à emtricitabina, reduziu a aquisição do vírus entre homens que fazem sexo com homens, casais heterossexuais sorodiferentes, homens e mulheres heterossexuais e pessoas que utilizavam drogas injetáveis (1-4). Posteriormente, regimes administrados sob demanda e estratégias pragmáticas de disponibilização imediata confirmaram que a PrEP poderia produzir elevada proteção quando utilizada de maneira adequada (5,6).

A efetividade da PrEP oral, contudo, mostrou-se fortemente dependente da adesão. Enquanto estudos com exposição farmacológica elevada demonstraram reduções expressivas da incidência, o ensaio FEM-PrEP não identificou benefício significativo entre mulheres africanas diante da baixa utilização objetiva do medicamento (17). Essa discrepância evidenciou que a eficácia farmacológica observada em condições ideais não se traduz automaticamente em

efetividade populacional. Barreiras relacionadas ao estigma, à percepção individual de risco, à necessidade de uso diário, à negociação com parceiros, ao acesso aos serviços e à continuidade do acompanhamento podem limitar o impacto da intervenção.

A comparação entre diferentes formulações orais demonstrou que FTC/TAF apresentou eficácia não inferior à combinação FTC/TDF em determinadas populações, com diferenças nos perfis renal, ósseo e metabólico (7). Mais recentemente, modalidades de longa duração modificaram novamente o cenário preventivo. O cabotegravir injetável administrado periodicamente apresentou desempenho superior à PrEP oral diária entre homens cisgênero, mulheres transgênero e mulheres cisgênero expostas ao risco de infecção (8,9). De forma semelhante, o lenacapavir subcutâneo semestral produziu incidência extremamente baixa em mulheres, homens e pessoas de diversidade de gênero, demonstrando o potencial de estratégias que reduzem a frequência de administração e a dependência do comportamento diário (10,11).

Outras tecnologias preventivas também contribuíram para a ampliação das alternativas disponíveis. O gel

vaginal de tenofovir apresentou proteção parcial entre mulheres, com maior eficácia naquelas que demonstraram maior adesão (12). O regime vacinal RV144 produziu redução modesta da aquisição do HIV, constituindo evidência inicial de que a imunização preventiva poderia alterar o risco de infecção, embora a proteção observada tenha sido limitada e insuficiente para utilização isolada como estratégia de controle (13).

A circuncisão masculina médica voluntária demonstrou benefício consistente na redução da aquisição heterossexual do HIV por homens inicialmente soronegativos. Ensaios conduzidos na África do Sul, no Quênia e em Uganda identificaram efeitos semelhantes, fortalecendo sua incorporação em programas de prevenção combinada em regiões com elevada transmissão heterossexual e baixa prevalência de circuncisão (14-16). Apesar do benefício, a proteção foi parcial e não eliminou a necessidade de associação com preservativos, testagem, PrEP e outras medidas preventivas.

Paralelamente aos avanços na prevenção da aquisição, a terapia antirretroviral consolidou-se como elemento central para impedir a transmissão sexual. O HPTN 052

demonstrou que o início precoce do tratamento reduziu de maneira substancial as transmissões geneticamente vinculadas em casais sorodiferentes (18). Posteriormente, as coortes PARTNER e Opposites Attract não identificaram transmissões vinculadas durante períodos de supressão viral sustentada, mesmo diante da ocorrência de relações sexuais sem preservativo (19-21). Esses achados fundamentaram o princípio de que a carga viral indetectável impede a transmissão sexual, conferindo ao tratamento valor simultaneamente individual, relacional e populacional.

A prevenção da transmissão materno-infantil constitui outro exemplo de transformação produzida pelos antirretrovirais. O uso da zidovudina durante a gestação, o parto e o período neonatal reduziu substancialmente a transmissão em comparação ao placebo (22). O desenvolvimento posterior de regimes combinados durante a gestação e a amamentação permitiu alcançar taxas progressivamente menores de infecção infantil, conforme demonstrado nos estudos Mma Bana, Kesho Bora e PROMISE (23-25). Embora a transmissão vertical possa ser reduzida a níveis muito baixos, sua persistência em determinadas regiões revela falhas no

diagnóstico pré-natal, no início oportuno do tratamento, na supressão viral materna e na retenção do binômio mãe-filho no cuidado.

A antecipação do tratamento também produziu benefícios clínicos diretos para pessoas vivendo com HIV. Os ensaios START, TEMPRANO e o estudo conduzido no Haiti demonstraram que o início precoce da terapia reduziu eventos graves relacionados à aids, doenças não relacionadas à aids, tuberculose e mortalidade, inclusive entre participantes com contagens relativamente preservadas de linfócitos CD4 (26-28). Esses resultados contribuíram para a substituição de estratégias baseadas em adiamento por recomendações de início do tratamento após o diagnóstico.

A escolha dos regimes antirretrovirais também evoluiu. Estudos como ADVANCE e NAMSAL demonstraram elevada efetividade virológica dos esquemas contendo dolutegravir no tratamento inicial, embora tenham identificado maior ganho ponderal em determinados grupos (29,30). Entre pessoas com falha ao primeiro esquema, os ensaios DAWNING e NADIA mostraram que regimes com fármacos de alta barreira genética

poderiam manter elevada supressão viral e ampliar as opções de segunda linha em diferentes contextos assistenciais (31,32). Para indivíduos com doença avançada, a associação entre terapia antirretroviral e profilaxia ampliada contra infecções oportunistas reduziu mortalidade, tuberculose, criptococose e hospitalizações, demonstrando que o início da terapia deve ser acompanhado de intervenções adicionais quando existe imunossupressão grave (33).

Apesar da elevada eficácia demonstrada em nível individual, o impacto populacional das intervenções depende do funcionamento da cascata de prevenção e cuidado. Ensaio comunitários que avaliaram testagem universal, tratamento expandido e estratégias combinadas apresentaram resultados heterogêneos. O HPTN 071 PopART e o Botswana Combination Prevention Project demonstraram redução da incidência em determinados cenários, enquanto SEARCH e ANRS 12249 TasP não identificaram diferenças significativas entre os grupos de intervenção e controle (34-37). Essas divergências indicaram que testagem e tratamento somente produzem redução comunitária da transmissão quando acompanhados por vinculação efetiva,

início oportuno, retenção, adesão e supressão viral.

Estratégias destinadas a reduzir barreiras assistenciais também se mostraram relevantes. O início rápido ou no mesmo dia da terapia antirretroviral aumentou a proporção de participantes que iniciaram o tratamento, permaneceram no cuidado e alcançaram supressão viral nos estudos RapIT e no ensaio realizado no Haiti (38,39). Em nível populacional, maior cobertura comunitária de terapia antirretroviral foi associada a menor risco individual de aquisição do HIV em área de elevada prevalência na África do Sul, fornecendo evidência complementar do efeito coletivo da expansão terapêutica (40).

A diversidade dos resultados demonstra que o controle do HIV exige a combinação entre tecnologias preventivas, tratamento universal, acompanhamento clínico, monitoramento virológico e intervenções estruturais. Estratégias de alta eficácia podem apresentar impacto reduzido quando persistem estigma, desigualdade de gênero, criminalização, instabilidade no fornecimento de medicamentos, baixa cobertura de testagem e dificuldades de acesso aos serviços. Da mesma forma, intervenções comunitárias podem não produzir os

efeitos esperados quando ocorrem perdas sucessivas entre o diagnóstico, a vinculação, o início do tratamento e a supressão viral.

Embora diferentes intervenções tenham sido amplamente estudadas, a evidência encontra-se distribuída entre populações, contextos geográficos, modalidades preventivas e desfechos distintos. A integração desses resultados em uma perspectiva global é necessária para compreender quais estratégias apresentam benefícios mais consistentes, quais dependem fortemente da adesão e quais enfrentam maiores limitações de implementação.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática com metanálises temáticas para avaliar o impacto de estratégias de prevenção, tratamento e saúde pública relacionadas ao HIV sobre desfechos clínicos e epidemiológicos. A condução e a apresentação da revisão seguiram as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* - PRISMA 2020 - e os princípios metodológicos aplicáveis às revisões sistemáticas de intervenções. Em razão da amplitude temática e da heterogeneidade clínica entre as

Diante desse contexto, esta revisão sistemática com metanálises temáticas teve como objetivo avaliar o impacto das principais estratégias de prevenção, tratamento e saúde pública relacionadas ao HIV sobre desfechos clínicos e epidemiológicos. Foram examinadas a incidência da infecção, a transmissão sexual e materno-infantil, a mortalidade, os eventos relacionados à aids, a supressão viral, a vinculação ao cuidado e a efetividade de intervenções comunitárias, buscando identificar a magnitude dos benefícios, as fontes de heterogeneidade e as implicações para políticas globais de controle da epidemia.

estratégias avaliadas, os estudos foram reunidos em uma revisão sistemática abrangente, mas as sínteses quantitativas foram planejadas e realizadas separadamente de acordo com a natureza da intervenção, a população estudada, o comparador e o desfecho analisado. Dessa forma, não foi calculada uma única estimativa combinada envolvendo indiscriminadamente todas as estratégias de prevenção, tratamento e saúde pública.

A pergunta de pesquisa foi estruturada segundo o modelo PICOS. A

população de interesse compreendeu pessoas HIV-negativas sob risco de aquisição do vírus, pessoas vivendo com HIV, casais sorodiferentes, gestantes vivendo com HIV e seus filhos, homens elegíveis à circuncisão masculina médica voluntária e populações acompanhadas em intervenções comunitárias ou programas de saúde pública. As intervenções avaliadas incluíram profilaxia pré-exposição oral, tópica, injetável ou semestral, vacinação preventiva, circuncisão masculina médica voluntária, tratamento antirretroviral como prevenção, início precoce da terapia antirretroviral, prevenção da transmissão materno-infantil, esquemas antirretrovirais de primeira e segunda linha, profilaxia ampliada para pessoas com doença avançada, testagem universal, início rápido ou no mesmo dia da terapia antirretroviral, vinculação ao cuidado e intervenções comunitárias combinadas. Os comparadores incluíram placebo, ausência de intervenção, cuidado habitual, início diferido da terapia antirretroviral, profilaxia convencional, regimes antirretrovirais alternativos, PrEP oral ativa e incidência de base estimada. Os principais desfechos considerados foram incidência da infecção pelo HIV, transmissão sexual geneticamente vinculada, transmissão materno-infantil, mortalidade por todas as causas, eventos

relacionados à aids, supressão viral, início da terapia antirretroviral, retenção no cuidado, ocorrência de infecções oportunistas e eventos adversos graves.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases MEDLINE/PubMed, Embase, Scopus, Web of Science Core Collection, Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL - e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS/BVS. Também foram consultados registros de ensaios clínicos, incluindo ClinicalTrials.gov e a plataforma internacional de registros de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde. As listas de referências dos estudos elegíveis foram examinadas manualmente com a finalidade de identificar publicações adicionais potencialmente relevantes. O período de busca compreendeu a indexação inicial de cada base até 21 de julho de 2026. Não foram aplicadas restrições iniciais quanto ao país, à região geográfica ou ao idioma de publicação.

A estratégia de busca combinou vocabulário controlado, incluindo descritores MeSH, Emtree e DeCS, com termos livres relacionados ao HIV, às intervenções preventivas e terapêuticas e aos desenhos epidemiológicos de interesse. Foram empregados termos

correspondentes a “HIV”, “human immunodeficiency virus”, “pre-exposure prophylaxis”, “PrEP”, “antiretroviral therapy”, “treatment as prevention”, “viral suppression”, “universal testing”, “test and treat”, “same-day treatment”, “male circumcision”, “vaccine”, “microbicide”, “mother-to-child transmission”, “vertical transmission” e “community intervention”. Esses termos foram combinados com operadores booleanos e filtros metodológicos relacionados a ensaios clínicos randomizados, ensaios por conglomerados, estudos prospectivos, coortes e investigações populacionais. A sintaxe foi adaptada às características específicas de cada base, mantendo-se os mesmos blocos conceituais.

Foram incluídos estudos com participantes humanos que viviam com HIV ou apresentavam risco de aquisição da infecção, desde que avaliassem uma estratégia clínica, preventiva, terapêutica ou de saúde pública relacionada ao HIV e apresentassem pelo menos um desfecho clínico, virológico ou epidemiológico pertinente. Foram elegíveis ensaios clínicos randomizados individuais, ensaios randomizados por conglomerados, estudos prospectivos de coorte e estudos populacionais longitudinais. Também foi exigida a presença de comparador

explícito ou, no caso de estudos prospectivos sobre supressão viral e intransmissibilidade, mensuração adequada do tempo de exposição e das transmissões geneticamente vinculadas. Os estudos deveriam fornecer dados quantitativos suficientes para extração ou cálculo de uma medida de efeito.

Foram excluídas revisões narrativas, revisões sistemáticas, metanálises, editoriais, cartas, comentários, protocolos sem resultados, relatos de caso, séries de casos, estudos exclusivamente transversais, investigações qualitativas, pesquisas pré-clínicas, estudos *in vitro*, experimentos em animais e modelos matemáticos sem dados empíricos provenientes de participantes humanos. Também foram excluídos estudos sem desfecho clínico, virológico ou epidemiológico relevante, publicações com dados insuficientes para extração e relatórios secundários que reproduziam participantes e desfechos já contabilizados em outra publicação. Quando um mesmo estudo apresentava análises intermediárias e finais, foi priorizada a publicação com o acompanhamento mais completo para o desfecho correspondente.

Os registros identificados foram organizados em gerenciador bibliográfico

e submetidos à remoção automática e manual de duplicatas. A seleção ocorreu em duas etapas. Inicialmente, foram avaliados os títulos e os resumos. Em seguida, os textos completos dos registros potencialmente elegíveis foram examinados de acordo com os critérios previamente estabelecidos. Os motivos de exclusão na etapa de leitura integral foram registrados. O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão foi estruturado para apresentação em fluxograma conforme o modelo PRISMA 2020.

O estudo primário, e não cada artigo publicado, foi considerado a unidade de análise. Publicações relacionadas ao mesmo ensaio foram vinculadas por meio do acrônimo do estudo, número de registro, centros participantes, características da amostra e período de recrutamento. Quando foram identificadas publicações intermediárias e finais referentes aos mesmos participantes, a publicação com maior tempo de acompanhamento foi utilizada na análise principal, enquanto informações complementares foram recuperadas de relatórios secundários sem nova contabilização dos participantes. No caso do HPTN 052, a publicação final foi considerada para a análise de longo prazo da transmissão sexual do HIV.

A extração dos dados foi realizada por meio de formulário padronizado. Foram coletadas informações referentes ao autor, ano de publicação, acrônimo do estudo, país, região geográfica, desenho metodológico, número de centros ou conglomerados, critérios de elegibilidade, características demográficas e clínicas dos participantes, tamanho da amostra, intervenção, dose, frequência, duração, comparador, período de acompanhamento, adesão, perdas, interrupções, definição dos desfechos, número de eventos, denominadores, pessoas-ano ou casais-ano, medidas de efeito, intervalos de confiança, eventos adversos, financiamento, conflitos de interesse e limitações metodológicas. Nos ensaios randomizados, foi priorizada a análise por intenção de tratar. Nos estudos observacionais, foram extraídas preferencialmente as estimativas com maior controle para fatores de confusão clinicamente relevantes.

Os desfechos primários foram incidência de infecção pelo HIV, transmissão sexual geneticamente vinculada, transmissão materno-infantil, mortalidade por todas as causas, eventos graves relacionados à aids e supressão viral. Os desfechos secundários incluíram início da terapia antirretroviral, vinculação e retenção no cuidado,

tuberculose e outras infecções oportunistas, hospitalização, eventos adversos graves, descontinuação da intervenção, prematuridade, baixo peso ao nascer, alterações renais, ósseas ou metabólicas e resistência aos antirretrovirais.

O risco de viés dos ensaios clínicos randomizados individuais foi avaliado por meio da ferramenta RoB 2, considerando-se o processo de randomização, os desvios em relação às intervenções pretendidas, os dados ausentes, a mensuração dos desfechos e a seleção dos resultados relatados. Nos ensaios randomizados por conglomerados, também foram considerados o momento de identificação e recrutamento dos participantes, o desequilíbrio basal entre os conglomerados, a perda de conglomerados e a possibilidade de contaminação entre as comunidades. Os estudos observacionais foram avaliados com a ferramenta ROBINS-I, considerando-se confundimento, seleção dos participantes, classificação das intervenções ou exposições, desvios em relação à exposição pretendida, dados ausentes, mensuração dos desfechos e seleção dos resultados apresentados. Cada estudo foi classificado de acordo com o julgamento global de risco de viés aplicável ao respectivo instrumento.

As metanálises foram organizadas segundo grupos clinicamente homogêneos. Foram conduzidas sínteses separadas para PrEP oral, PrEP injetável ou semestral, circuncisão masculina médica voluntária, tratamento como prevenção, prevenção da transmissão materno-infantil, início precoce da terapia antirretroviral, efetividade virológica dos esquemas de tratamento, início rápido da terapia e intervenções comunitárias de testagem e tratamento. Estudos de vacinação, microbicidas tópicos e profilaxia ampliada para doença avançada foram analisados separadamente quando não existiu número suficiente de estudos clinicamente comparáveis.

Para desfechos dicotômicos com tempo de seguimento semelhante, foram utilizados riscos relativos com intervalos de confiança de 95%. Para eventos expressos em função do tempo de exposição, foram empregadas razões de taxas de incidência. Quando os estudos apresentaram análises de sobrevivência, os *hazard ratios* e respectivos intervalos de confiança foram utilizados como medidas principais. As estimativas ajustadas foram priorizadas nos ensaios por conglomerados e nos estudos observacionais. Não foram combinadas diretamente medidas de efeito distintas

sem transformação metodologicamente justificada.

As sínteses quantitativas foram realizadas por meio de modelos de efeitos aleatórios, considerando a variabilidade esperada entre populações, regiões geográficas, intervenções, níveis de adesão e contextos de implementação. A heterogeneidade estatística foi avaliada pelo teste Q de Cochran, pela estatística I^2 e pela variância entre estudos representada por τ^2 . Valores elevados de I^2 foram interpretados em conjunto com a magnitude e a direção dos efeitos, os intervalos de confiança e as diferenças clínicas e metodológicas entre os estudos.

Nos estudos com múltiplos braços, o grupo comparador compartilhado foi tratado de forma a evitar sua dupla contabilização. Quando apropriado, os braços semelhantes foram combinados; alternativamente, o denominador do grupo comparador foi dividido proporcionalmente entre as comparações. Nos ensaios fatoriais, foram priorizadas as estimativas ajustadas para os efeitos principais. Os estudos com zero evento em um dos braços foram analisados por métodos apropriados para eventos raros. Nas coortes sobre supressão viral e intransmissibilidade, nas quais não foram observadas transmissões vinculadas,

foram calculadas taxas por pessoas-ano ou casais-ano com intervalos de confiança exatos, sem utilização de risco relativo convencional na ausência de grupo comparador não suprimido.

Foram previstas análises de subgrupo segundo modalidade de PrEP, via de administração, população, sexo, região geográfica, adesão, desenho metodológico, tipo de comparador, duração do seguimento e nível de cobertura das intervenções. As análises de sensibilidade consideraram a exclusão de estudos com alto risco de viés, estudos observacionais, ensaios encerrados precocemente, publicações com adesão farmacológica reduzida e investigações que utilizaram incidência de base estimada em vez de comparador contemporâneo randomizado. Também foram comparados, quando viável, modelos de efeitos fixos e aleatórios.

A avaliação do viés de publicação foi planejada apenas para metanálises com pelo menos dez estudos clinicamente comparáveis. Nesses casos, foram utilizados gráficos de funil e testes de assimetria apropriados à medida de efeito. A interpretação considerou que assimetrias poderiam decorrer de heterogeneidade, diferenças no tamanho dos estudos, eventos raros ou

características metodológicas, e não exclusivamente de viés de publicação.

A certeza do conjunto de evidências foi avaliada pelo sistema GRADE para cada desfecho clinicamente relevante. Foram examinados risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. Evidências provenientes de ensaios randomizados iniciaram com classificação de alta certeza e foram rebaixadas quando foram identificadas limitações importantes. Evidências observacionais iniciaram com classificação inferior, podendo ser valorizadas quando demonstraram grande magnitude de efeito, relação dose-resposta ou quando fatores de confusão plausíveis tenderiam a reduzir o efeito observado.

As análises estatísticas foram conduzidas em ambiente R, utilizando pacotes adequados para metanálise e síntese de estudos de intervenção. Foram adotados testes bicaudais, nível de significância de 5% e intervalos de confiança de 95%. Como foram utilizados exclusivamente dados previamente publicados e disponíveis em fontes científicas, não foi necessária submissão a comitê de ética em pesquisa.

RESULTADOS

A síntese final foi composta por 40 estudos independentes publicados entre 1994 e 2025, abrangendo estratégias biomédicas, terapêuticas e populacionais relacionadas ao controle da infecção pelo HIV. Foram identificados 32 ensaios clínicos randomizados individuais, quatro ensaios randomizados por conglomerados e quatro estudos prospectivos ou populacionais observacionais. As investigações foram conduzidas nas Américas, Europa, África, Ásia e Oceania, incluindo populações heterossexuais, homens que fazem sexo com homens, mulheres cisgênero, pessoas transgênero e de diversidade de gênero, pessoas que utilizavam drogas injetáveis, casais sorodiferentes, gestantes vivendo com HIV, crianças expostas ao vírus e comunidades com elevada carga epidemiológica. Os tamanhos amostrais variaram de algumas centenas de participantes ou casais até intervenções comunitárias que alcançaram centenas de milhares de habitantes.

Entre os 40 estudos, 12 avaliaram diferentes modalidades de profilaxia pré-exposição, um investigou microbicida vaginal, um avaliou vacinação preventiva, três examinaram a circuncisão masculina médica voluntária, quatro investigaram

tratamento como prevenção e intransmissibilidade durante supressão viral, quatro avaliaram prevenção da transmissão materno-infantil, três compararam início precoce e diferido da terapia antirretroviral, quatro analisaram regimes antirretrovirais de primeira ou segunda linha, um avaliou profilaxia ampliada para doença avançada e sete investigaram estratégias comunitárias, testagem universal, vinculação ao cuidado ou início rápido do tratamento.

A profilaxia pré-exposição oral apresentou benefício preventivo global, embora a magnitude do efeito tenha variado substancialmente em função da população, do regime empregado e, sobretudo, da adesão. Nos ensaios iPrEx, Partners PrEP, TDF2, Bangkok Tenofovir Study, IPERGAY e PROUD, a redução relativa da aquisição do HIV variou aproximadamente entre 44% e 86% (1-6). Em contraste, o FEM-PrEP não demonstrou benefício significativo, com 33 infecções no grupo FTC/TDF e 35 no grupo placebo, resultado associado à baixa exposição farmacológica objetiva e à adesão insuficiente (17). A combinação dos sete ensaios que compararam PrEP oral com placebo ou início diferido, após a reunião dos braços ativos do Partners PrEP para evitar dupla contabilização do grupo controle,

resultou em risco relativo agrupado de 0,42, com intervalo de confiança de 95% entre 0,27 e 0,65. Esse resultado correspondeu a redução relativa aproximada de 58% na aquisição do HIV. A heterogeneidade foi elevada, com I^2 de 70,4% e $p=0,002$ no teste Q, refletindo diferenças importantes de adesão, população, regime de administração e contexto epidemiológico.

O ensaio DISCOVER demonstrou não inferioridade de FTC/TAF em relação a FTC/TDF, com sete infecções no grupo FTC/TAF e 15 no grupo FTC/TDF, além de perfil mais favorável em marcadores renais e ósseos, embora acompanhado de maior ganho ponderal e alterações lipídicas (7). Como os dois grupos receberam profilaxia ativa, esse estudo não foi incorporado à metanálise de PrEP oral versus placebo ou ausência de intervenção.

As modalidades injetáveis e de longa duração produziram as maiores magnitudes de efeito entre as estratégias de PrEP. No HPTN 083, foram registradas 13 infecções entre participantes que receberam cabotegravir e 39 entre aqueles que utilizaram FTC/TDF, correspondendo a redução aproximada de 66% no risco de aquisição (8). No HPTN 084, ocorreram quatro

infecções no grupo cabotegravir e 36 no grupo FTC/TDF, com redução próxima de 88% (9). No PURPOSE 1, nenhuma infecção foi identificada entre as mulheres que receberam lenacapavir semestral, enquanto ocorreram 39 infecções no grupo FTC/TAF e 16 no grupo FTC/TDF (10). No PURPOSE 2, foram observadas duas infecções entre os participantes tratados com lenacapavir e nove entre aqueles que receberam FTC/TDF, com incidência substancialmente inferior à incidência de base estimada (11). Em conjunto, esses resultados indicaram superioridade das modalidades de longa duração em relação à PrEP oral diária nos contextos estudados, embora diferenças de adesão entre os comparadores e a utilização de incidência de base em parte das análises tenham limitado a possibilidade de uma única estimativa agrupada.

O gel vaginal de tenofovir avaliado no CAPRISA 004 reduziu a incidência do HIV em aproximadamente 39%, com proteção mais elevada entre mulheres com maior adesão ao produto (12). O ensaio vacinal RV144 apresentou eficácia preventiva de 31,2% na análise modificada por intenção de tratar, sem efeito relevante sobre carga viral ou contagem de linfócitos CD4 entre os participantes que adquiriram a infecção

(13). Em razão das diferenças de mecanismo, administração e população, esses estudos foram analisados individualmente.

Os três ensaios randomizados de circuncisão masculina médica voluntária demonstraram resultados consistentes. O ANRS 1265 identificou redução aproximada de 60% na aquisição heterossexual do HIV, enquanto os ensaios de Kisumu e Rakai observaram reduções próximas de 53% e 51%, respectivamente (14-16). A metanálise dos três estudos produziu risco relativo agrupado de 0,45, com intervalo de confiança de 95% entre 0,33 e 0,61, equivalente a redução relativa de aproximadamente 55%. Não foi identificada heterogeneidade estatística relevante, com I^2 de 0% e $p=0,854$. A proteção foi direcionada principalmente à aquisição heterossexual do HIV por homens inicialmente soronegativos e não representou proteção completa nem substituição de outras medidas preventivas.

O tratamento antirretroviral como prevenção apresentou efeito de elevada magnitude. No seguimento final do HPTN 052, foram identificadas três transmissões geneticamente vinculadas no grupo de início precoce da terapia e 43

no grupo inicialmente diferido, correspondendo a redução aproximada de 93% na transmissão sexual (18). As transmissões ocorridas no grupo de tratamento precoce foram associadas ao período anterior à supressão viral completa ou à falha virológica.

Os estudos PARTNER 1, PARTNER 2 e Opposites Attract não identificaram transmissão geneticamente vinculada durante períodos de carga viral inferior a 200 cópias/mL, apesar da ocorrência de relações sexuais sem preservativo (19-21). Considerando os períodos estritamente elegíveis, sem utilização de PrEP pelo parceiro HIV-negativo e com supressão viral documentada, os três estudos acumularam aproximadamente 3.063 casais-ano sem qualquer transmissão vinculada. A taxa observada foi de zero transmissão por 100 casais-ano, com limite superior do intervalo de confiança de 95% estimado em 0,12 por 100 casais-ano. Esses resultados sustentaram a conclusão de que o risco de transmissão sexual durante supressão viral estável foi efetivamente nulo nas condições avaliadas.

As estratégias de prevenção da transmissão materno-infantil apresentaram evolução progressiva desde

a zidovudina isolada até a terapia antirretroviral combinada. No PACTG 076, a transmissão ocorreu em 8,3% das crianças expostas à zidovudina e em 25,5% das crianças do grupo placebo, representando redução relativa de 67,5% (22). No estudo Mma Bana, os regimes combinados durante a gestação e a amamentação produziram taxa global de transmissão próxima de 1,1%, sem diferença substancial entre os esquemas ativos, embora o regime contendo lopinavir/ritonavir tenha sido associado a maior frequência de prematuridade (23). No Kesho Bora, a transmissão aos 12 meses foi aproximadamente 5,4% com terapia tripla e 9,5% com a profilaxia convencional utilizada no período do estudo (24). No PROMISE, a transmissão perinatal foi aproximadamente 0,5% nos grupos que receberam terapia combinada e 1,8% no grupo submetido ao regime profilático baseado em zidovudina, embora alguns esquemas tenham apresentado maior frequência de eventos adversos maternos, gestacionais ou neonatais (25). A heterogeneidade dos regimes, dos períodos de acompanhamento e das práticas de amamentação impediu uma estimativa única para todo o conjunto.

O início precoce da terapia antirretroviral reduziu eventos clínicos

graves e mortalidade. No START, ocorreram 42 eventos primários entre os participantes que iniciaram tratamento imediatamente e 96 entre aqueles alocados para início diferido, com hazard ratio de 0,43 e redução aproximada de 57% no desfecho composto por eventos graves relacionados ou não relacionados à aids e morte (26). No TEMPRANO, o início precoce produziu hazard ratio ajustado próximo de 0,56 para o desfecho composto, enquanto a profilaxia com isoniazida também apresentou benefício independente (27). No ensaio realizado no Haiti, ocorreram seis mortes entre 408 participantes do grupo de início precoce e 23 entre 408 participantes do grupo padrão, além de menor incidência de tuberculose no grupo tratado imediatamente (28). Apesar da consistência da direção dos efeitos, os estudos não foram combinados em uma única estimativa devido às diferenças entre os desfechos compostos, limiares de CD4 e tempos de seguimento.

Nos ensaios de regimes antirretrovirais, os esquemas contendo dolutegravir apresentaram elevada efetividade virológica. No ADVANCE, a proporção de participantes com carga viral inferior a 50 cópias/mL na semana 48 foi aproximadamente 84% com dolutegravir e TAF, 85% com

dolutegravir e TDF e 79% com efavirenz e TDF, confirmando a não inferioridade dos dois regimes contendo dolutegravir (29). No NAMSAL, a supressão viral ocorreu em aproximadamente 74,5% no grupo dolutegravir e 69,0% no grupo efavirenz em baixa dose, também atendendo ao critério de não inferioridade (30). Os dois estudos identificaram maior ganho ponderal associado ao dolutegravir, especialmente entre mulheres e nos participantes que utilizaram TAF.

Entre pessoas com falha do tratamento inicial, o DAWNING demonstrou supressão viral em aproximadamente 84% dos participantes que receberam dolutegravir e em 70% daqueles que receberam lopinavir/ritonavir, confirmando superioridade do regime baseado em dolutegravir (31). No NADIA, a supressão viral inferior a 400 cópias/mL ocorreu em aproximadamente 90,2% com dolutegravir e 91,7% com darunavir/ritonavir, enquanto a manutenção do tenofovir apresentou resultado não inferior à substituição por zidovudina (32). Esses estudos indicaram elevada eficácia de regimes com fármacos de alta barreira genética, embora os diferentes limiares de supressão viral tenham limitado a combinação direta das estimativas.

No estudo REALITY, a profilaxia ampliada para participantes com contagem de CD4 inferior a 100 células/mm³ reduziu a mortalidade em 24 semanas de aproximadamente 12,2% para 8,9%, com hazard ratio de 0,73. Também foram observadas reduções de tuberculose, criptococose, candidíase, hospitalizações e outros eventos graves (33). Como a intervenção compreendeu múltiplos medicamentos simultaneamente, não foi possível atribuir o efeito a um componente isolado.

Os resultados das intervenções comunitárias foram mais heterogêneos do que os observados nas estratégias biomédicas individuais. No HPTN 071 PopART, o braço que recebeu o pacote comunitário com tratamento conforme as diretrizes nacionais apresentou redução aproximada de 30% na incidência em comparação ao cuidado padrão, enquanto o braço teoricamente mais intensivo, com tratamento universal desde o início, não apresentou redução estatisticamente significativa (34). No SEARCH, a incidência cumulativa foi aproximadamente 0,77% nas comunidades de intervenção e 0,81% nas comunidades controle, sem diferença significativa entre os grupos, embora tenham sido observados avanços na

supressão viral e em outros indicadores assistenciais (35).

No Botswana Combination Prevention Project, a incidência foi aproximadamente 0,59 por 100 pessoas-ano nas comunidades de intervenção e 0,92 nas comunidades controle, correspondendo a redução ajustada próxima de 30% (36). No ANRS 12249 TasP, as incidências foram aproximadamente 2,11 e 2,27 por 100 pessoas-ano, com hazard ratio ajustado próximo de 1,01, não demonstrando redução da incidência comunitária. A baixa vinculação aos serviços e a diferença menor do que a prevista entre os grupos foram consideradas fatores relevantes para a ausência de efeito (37).

As estratégias de início rápido ou no mesmo dia da terapia antirretroviral melhoraram etapas da cascata assistencial. No RapIT, aproximadamente 97% dos participantes do grupo de início rápido começaram a terapia, comparados a 72% no cuidado padrão. O desfecho combinado de início do tratamento e supressão viral foi alcançado por 64% e 51%, respectivamente, com risco relativo aproximado de 1,26 (38). No estudo realizado no Haiti, o início no mesmo dia aumentou a retenção em 12 meses de aproximadamente 72% para 80%, elevou

a proporção de participantes retidos com carga viral inferior a 50 cópias/mL de 44% para 53% e reduziu a mortalidade de cerca de 6% para 3% (39).

A coorte populacional de KwaZulu-Natal demonstrou associação entre maior cobertura comunitária da terapia antirretroviral e menor risco individual de aquisição do HIV. Participantes residentes em áreas onde 30% a 40% das

pessoas vivendo com HIV recebiam tratamento apresentaram risco aproximadamente 38% menor de adquirir a infecção do que aqueles residentes em áreas com cobertura inferior a 10%, com hazard ratio ajustado próximo de 0,62 (40). Por se tratar de estudo observacional com exposição ecológica, o resultado foi analisado separadamente dos ensaios comunitários randomizados.

Tabela 1. Síntese dos principais grupos de intervenção e resultados

Grupo de intervenção	Estudos	Desenho predominante	Resultado principal
PrEP oral	1-7,17	Ensaio randomizados	RR agrupado de 0,42 para PrEP versus placebo ou início diferido; elevada heterogeneidade associada principalmente à adesão
PrEP injetável ou semestral	8-11	Ensaio randomizados de fase 3	Cabotegravir e lenacapavir reduziram substancialmente a incidência em comparação à PrEP oral ou à incidência de base
Microbicida e vacina	12-13	Ensaio randomizados	Reduções de 39% com gel de tenofovir e 31,2% com o regime vacinal RV144
Circuncisão masculina	14-16	Ensaio randomizados	RR agrupado de 0,45; redução aproximada de 55%; $I^2=0\%$
Tratamento como prevenção e supressão viral	18-21	Ensaio randomizado e coortes	Redução de 93% no HPTN 052 e nenhuma transmissão vinculada em 3.063 casais-ano sob supressão
Prevenção da transmissão	22-25	Ensaio randomizados	Redução progressiva da transmissão, alcançando taxas

vertical			inferiores a 2% com terapia combinada
Início precoce da TARV	26-28	Ensaio randomizados	Redução de eventos graves, mortalidade e tuberculose
Regimes antirretrovirais	29-32	Ensaio de não inferioridade ou superioridade	Elevada supressão viral com dolutegravir; maior ganho de peso em alguns grupos
Profilaxia para doença avançada	33	Ensaio randomizado	Redução da mortalidade e de infecções oportunistas
Intervenções comunitárias e início rápido	34-40	Ensaio por conglomerados, ensaios pragmáticos e coorte	Resultados heterogêneos para incidência; benefícios mais consistentes na vinculação, início da TARV e supressão viral

A avaliação metodológica indicou que os desfechos laboratoriais objetivos, como diagnóstico de HIV e supressão viral, reduziram o risco de viés de mensuração em grande parte dos ensaios. As principais limitações estiveram relacionadas à adesão insuficiente, especialmente nos estudos de PrEP oral; ausência de cegamento em ensaios pragmáticos e cirúrgicos; interrupção antecipada de alguns estudos por benefício; utilização de comparadores ativos; perdas durante o seguimento; contaminação entre comunidades; modificações das diretrizes nacionais durante os ensaios por conglomerados; e confundimento residual nos estudos observacionais. Nos ensaios de longa

duração, a diferença estrutural entre uma intervenção administrada por profissional e um comparador oral dependente de adesão diária também foi considerada na interpretação da superioridade observada.

Em conjunto, a certeza da evidência foi mais elevada para a eficácia da PrEP quando houve exposição farmacológica adequada, para a circuncisão masculina na aquisição heterossexual por homens, para o início precoce da terapia antirretroviral e para o tratamento como prevenção. A certeza foi considerada moderada para a ausência de transmissão sexual durante supressão viral, devido ao desenho observacional das principais coortes, apesar da grande quantidade de tempo de exposição sem transmissões

vinculadas. As intervenções comunitárias apresentaram maior inconsistência e dependência do contexto de implementação, com certeza global inferior à observada nas intervenções biomédicas individuais.

DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão sistemática demonstraram que o controle global do HIV depende da integração entre intervenções biomédicas altamente eficazes, acesso precoce e contínuo à terapia antirretroviral, estratégias de prevenção combinada e capacidade dos sistemas de saúde de diagnosticar, vincular e manter as pessoas no cuidado. A síntese dos 40 estudos revelou benefícios consistentes para a profilaxia pré-exposição, a circuncisão masculina médica voluntária, o início precoce da terapia antirretroviral, o tratamento como prevenção e a prevenção da transmissão materno-infantil. Entretanto, a magnitude dos efeitos variou de acordo com a adesão, a população, a modalidade de administração, a cobertura programática e a efetividade da implementação em condições reais.

A profilaxia pré-exposição oral reduziu significativamente a aquisição do

HIV, com risco relativo agrupado de 0,42 nos estudos comparados com placebo ou início diferido, correspondendo a redução relativa aproximada de 58%. A elevada heterogeneidade observada nessa síntese não pareceu decorrer de inconsistência farmacológica fundamental, mas principalmente das diferenças de adesão. Ensaio como Partners PrEP, IPERGAY e PROUD apresentaram elevada eficácia, enquanto o FEM-PrEP não demonstrou proteção significativa em razão da baixa exposição objetiva aos medicamentos (2,5,6,17). Esse contraste reforçou que a eficácia biológica da PrEP e sua efetividade populacional não são equivalentes. A proteção depende da disponibilidade do fármaco nos tecidos-alvo durante o período de exposição ao HIV, de modo que a prescrição isolada não garante benefício quando existem barreiras sociais, comportamentais ou estruturais à continuidade do uso.

Os resultados do iPrEx, do TDF2 e do Bangkok Tenofovir Study também demonstraram que a PrEP oral pode ser eficaz em populações epidemiologicamente distintas, incluindo homens que fazem sexo com homens, populações heterossexuais e pessoas que utilizam drogas injetáveis (1,3,4). Essa diversidade ampliou a validade externa da estratégia, embora a magnitude da

proteção tenha variado entre os estudos. A PrEP sob demanda avaliada no IPERGAY apresentou eficácia elevada entre homens com exposições sexuais frequentes, mas sua extrapolação para outras populações deve considerar diferenças farmacocinéticas, frequência das exposições e possibilidade de uso correto do esquema relacionado ao evento sexual (5).

O DISCOVER confirmou que FTC/TAF não foi inferior a FTC/TDF na prevenção do HIV entre homens cisgênero e mulheres transgênero que fazem sexo com homens, apresentando perfil mais favorável em marcadores renais e ósseos (7). Contudo, a maior ocorrência de ganho ponderal e alterações metabólicas associadas ao regime com TAF indicou que a seleção do esquema preventivo deve considerar não apenas a eficácia antiviral, mas também comorbidades, risco renal, saúde óssea, perfil metabólico e preferências individuais. A ausência de mulheres cisgênero no ensaio também limitou a generalização dessa formulação para todas as populações elegíveis à PrEP.

As estratégias de longa duração representaram um dos avanços mais expressivos identificados. O cabotegravir injetável foi superior à PrEP oral diária

nos estudos HPTN 083 e HPTN 084, enquanto o lenacapavir semestral apresentou incidência extremamente baixa no PURPOSE 2 e ausência de infecções no braço principal do PURPOSE 1 (8-11). Esses resultados sugeriram que a redução da frequência de administração pode contornar parte das limitações relacionadas à adesão diária, à fadiga medicamentosa, ao estigma associado ao uso de comprimidos e à dificuldade de armazenamento privado. Entretanto, a superioridade observada não deve ser atribuída exclusivamente à maior potência farmacológica. A comparação entre uma intervenção administrada periodicamente por profissionais e um regime oral dependente de comportamento diário incorpora uma diferença estrutural de adesão.

A implementação da PrEP de longa duração também apresenta desafios. Reações no local da aplicação, necessidade de infraestrutura para administração, comparecimento periódico aos serviços, diagnóstico oportuno de infecções incidentes e risco de resistência durante a fase de declínio prolongado das concentrações medicamentosas são aspectos relevantes. Além disso, tecnologias de maior complexidade e custo podem ampliar desigualdades caso

sejam incorporadas apenas em sistemas com maior capacidade financeira. A elevada eficácia observada nos ensaios somente produzirá impacto epidemiológico global se estiver acompanhada de acesso equitativo, cadeias de abastecimento estáveis, testagem regular e estratégias para alcançar populações historicamente afastadas dos serviços.

O gel vaginal de tenofovir apresentou proteção moderada e dependente da adesão, enquanto o regime vacinal RV144 produziu eficácia limitada, embora tenha representado evidência de que uma vacina poderia reduzir parcialmente a aquisição do HIV (12,13). Esses achados mostraram que intervenções de eficácia intermediária podem contribuir para a prevenção combinada, mas dificilmente serão suficientes como estratégias isoladas. A ausência de um produto vacinal com proteção elevada e duradoura mantém a necessidade de integrar métodos farmacológicos, preservativos, testagem, tratamento das infecções sexualmente transmissíveis e intervenções comportamentais e estruturais.

A circuncisão masculina médica voluntária apresentou um dos resultados mais consistentes da revisão. Os três

ensaios africanos demonstraram redução semelhante da aquisição heterossexual do HIV por homens, com risco relativo agrupado de 0,45 e ausência de heterogeneidade estatística relevante (14-16). Essa consistência fortaleceu a evidência de benefício em regiões com elevada incidência de transmissão heterossexual e baixa prevalência de circuncisão. Contudo, a proteção foi parcial e direcionada principalmente à aquisição por homens inicialmente soronegativos. A intervenção não substitui preservativos, PrEP, testagem ou tratamento antirretroviral e deve ser oferecida de forma voluntária, segura e acompanhada de aconselhamento para evitar percepção equivocada de proteção completa.

O tratamento como prevenção apresentou efeito particularmente robusto. O HPTN 052 demonstrou redução de aproximadamente 93% nas transmissões geneticamente vinculadas com o início precoce da terapia antirretroviral, e as poucas transmissões identificadas ocorreram antes da supressão completa ou em situações de falha virológica (18). As coortes PARTNER 1, PARTNER 2 e Opposites Attract acumularam milhares de casais-ano e dezenas de milhares de relações sexuais sem preservativo sem registrar transmissão geneticamente

vinculada durante supressão viral estável (19-21). Esses resultados constituíram suporte consistente para o princípio de que pessoas com carga viral sustentadamente indetectável não transmitem o HIV por via sexual.

A relevância do conceito de indetectável igual a intransmissível ultrapassa a prevenção biomédica. A comunicação adequada dessa evidência pode reduzir estigma, medo, culpa e discriminação, além de favorecer testagem, adesão e continuidade terapêutica. Entretanto, sua aplicação exige acesso regular à carga viral, adesão sustentada, disponibilidade contínua de medicamentos e manejo rápido de falhas virológicas. Em contextos onde a monitorização laboratorial é irregular ou há interrupções frequentes no abastecimento, a simples divulgação da mensagem sem suporte assistencial adequado pode gerar insegurança clínica.

A prevenção da transmissão materno-infantil apresentou evolução histórica marcante. O PACTG 076 demonstrou redução expressiva da transmissão com zidovudina, estabelecendo uma das primeiras provas de que intervenções antirretrovirais poderiam modificar o curso epidemiológico do HIV (22).

Posteriormente, Mma Bana, Kesho Bora e PROMISE mostraram que a terapia combinada durante a gestação e a amamentação poderia reduzir a transmissão para níveis próximos ou inferiores a 2% em contextos de elevada adesão e acompanhamento adequado (23-25). Esses resultados sustentaram a expansão do tratamento universal para gestantes vivendo com HIV.

Apesar desses avanços, os estudos também evidenciaram que a segurança materna e neonatal deve ser considerada na escolha do regime. Prematuridade, baixo peso, toxicidade e diferenças metabólicas ou hematológicas variaram entre os esquemas avaliados. A prevenção vertical não depende apenas da prescrição de antirretrovirais, mas também de diagnóstico precoce na gestação, início oportuno do tratamento, supressão viral no parto, acompanhamento durante a amamentação, profilaxia neonatal e retenção da mãe e da criança no cuidado. A persistência de transmissão vertical em determinados cenários provavelmente reflete falhas na cobertura e na continuidade da assistência, e não ausência de eficácia das intervenções disponíveis.

Os ensaios START, TEMPRANO e o estudo realizado no Haiti demonstraram

que o adiamento da terapia antirretroviral expunha os participantes a maior risco de eventos relacionados à aids, doenças não relacionadas à aids, tuberculose e morte (26-28). A consistência desses achados confirmou que os benefícios do tratamento ultrapassam a recuperação imunológica em pessoas com doença avançada. A supressão viral precoce reduz inflamação persistente, complicações infecciosas e transmissão, justificando o início da terapia independentemente da contagem de linfócitos CD4.

Os estudos ADVANCE, NAMSAL, DAWNING e NADIA mostraram elevada efetividade dos regimes contendo dolutegravir tanto no tratamento inicial quanto após falha virológica (29-32). A maior barreira genética à resistência, a rápida supressão viral e a boa tolerabilidade favoreceram esses regimes. Entretanto, o ganho ponderal observado, principalmente entre mulheres e participantes expostos a TAF, indicou a necessidade de monitoramento metabólico. Ainda não é possível interpretar todo aumento de peso como toxicidade, pois parte pode representar recuperação ponderal após o início do tratamento. Contudo, a ocorrência de obesidade e alterações cardiometabólicas

em alguns grupos exige vigilância prolongada.

Os resultados do DAWNING e do NADIA também apresentaram implicações relevantes para sistemas de saúde com acesso limitado à genotipagem. O dolutegravir demonstrou elevada eficácia após falha de esquemas baseados em inibidores não nucleosídeos, e o NADIA indicou que a manutenção do tenofovir poderia produzir elevada supressão mesmo diante de resistência prevista, quando combinada a um fármaco de alta barreira genética (31,32). Esses dados podem simplificar protocolos de segunda linha, mas não eliminam a importância da monitorização da carga viral, da adesão e da investigação de falha persistente.

Em pessoas com imunossupressão avançada, o pacote de profilaxia ampliada do estudo REALITY reduziu mortalidade, tuberculose, criptococose e hospitalizações (33). O benefício demonstrou que o início da terapia antirretroviral, embora essencial, pode não ser suficiente nas primeiras semanas de tratamento de pessoas com CD4 muito baixo. A associação temporária de profilaxias contra infecções oportunistas pode reduzir a mortalidade precoce. Como a intervenção reuniu vários

medicamentos, não foi possível identificar qual componente produziu maior benefício, e a carga adicional de comprimidos deve ser considerada.

As intervenções comunitárias apresentaram resultados mais variáveis. HPTN 071 PopART e o Botswana Combination Prevention Project identificaram redução da incidência em determinados braços, enquanto SEARCH e ANRS 12249 TasP não demonstraram diferença significativa entre intervenção e cuidado padrão (34-37). Essa inconsistência não invalida a eficácia do diagnóstico e do tratamento. Ela evidencia a distância entre eficácia individual e impacto populacional. Para que a terapia reduza a incidência comunitária, é necessário alcançar sucessivamente pessoas não diagnosticadas, confirmar o diagnóstico, vinculá-las ao serviço, iniciar tratamento, manter adesão e obter supressão viral. Perdas em qualquer etapa diminuem o efeito final.

O contraste limitado entre grupos também influenciou os ensaios comunitários. Durante a condução de vários estudos, as diretrizes nacionais passaram a recomendar tratamento universal, aumentando a oferta de terapia nas comunidades controle. A mobilidade

populacional, a contaminação entre áreas, a baixa vinculação e o número reduzido de conglomerados também limitaram o poder para detectar diferenças. Assim, a ausência de redução significativa em alguns ensaios deve ser interpretada como dificuldade de implementação e diferenciação programática, e não como ausência de efeito do tratamento sobre a transmissão.

As estratégias de início rápido ou no mesmo dia melhoraram o início da terapia, a retenção e a supressão viral em RapIT e no ensaio realizado no Haiti (38,39). Esses achados indicaram que múltiplas visitas preparatórias podem criar barreiras evitáveis, especialmente em populações com dificuldades de transporte, trabalho, renda ou estigma. Entretanto, o início imediato deve ser acompanhado de avaliação clínica suficiente para identificar infecções oportunistas que exijam manejo prévio ou modificação do momento de introdução da terapia. A simplificação do cuidado não deve significar redução da segurança clínica.

A associação observada por Tanser et al. entre maior cobertura comunitária de terapia antirretroviral e menor risco individual de aquisição forneceu evidência populacional complementar aos

ensaios randomizados (40). Embora o desenho observacional esteja sujeito a confundimento residual, a relação entre cobertura e redução do risco foi biologicamente plausível e coerente com o tratamento como prevenção. O resultado reforçou que a expansão da terapia produz benefício coletivo, além do benefício individual.

Sob a perspectiva global, os achados mostraram que as tecnologias disponíveis são capazes de reduzir substancialmente a incidência, a transmissão vertical, a mortalidade e a progressão clínica. A principal limitação contemporânea parece residir menos na ausência de intervenções eficazes e mais na distribuição desigual dessas intervenções. Populações com maior vulnerabilidade frequentemente enfrentam barreiras de custo, criminalização, estigma, discriminação, distância dos serviços, insegurança alimentar, desigualdade de gênero e descontinuidade terapêutica. Estratégias biomédicas não alcançam seu potencial quando implementadas sem atenção aos determinantes sociais e aos direitos humanos.

A revisão apresentou como pontos fortes a inclusão de estudos realizados em diferentes regiões, populações e níveis de atenção, bem como a integração de

prevenção, tratamento e saúde pública em uma perspectiva global. A separação das metanálises por estratégia evitou a combinação inadequada de intervenções clinicamente distintas. A priorização de medidas ajustadas nos estudos por conglomerados e observacionais também reduziu o risco de estimativas artificialmente precisas.

Entre as limitações, destacou-se a elevada heterogeneidade das intervenções, dos comparadores, dos períodos de seguimento e dos desfechos. Algumas sínteses incluíram poucos estudos, impedindo avaliação confiável de viés de publicação. Ensaio de PrEP apresentaram diferenças importantes de adesão, enquanto estudos comunitários foram influenciados por mudanças nas diretrizes e contaminação entre grupos. Parte das evidências de intransmissibilidade foi proveniente de coortes observacionais, embora a ausência consistente de transmissões vinculadas e o amplo tempo de exposição tenham fortalecido a inferência. Também foram incluídos estudos históricos com regimes atualmente substituídos, necessários para compreender a evolução das estratégias, mas com aplicabilidade clínica contemporânea limitada.

Outra limitação foi a impossibilidade de produzir uma medida global única para todas as intervenções. Essa ausência, contudo, refletiu uma decisão metodológica necessária. Combinar em uma única estimativa PrEP, circuncisão, tratamento precoce, prevenção vertical e intervenções comunitárias produziria um resultado sem significado clínico ou epidemiológico. A interpretação deve ser realizada por domínio de intervenção e considerar não apenas a magnitude da eficácia, mas também adesão, segurança, viabilidade, equidade e capacidade de implementação.

Em síntese, os resultados indicaram que o controle do HIV exige uma abordagem combinada e centrada nas necessidades das populações. A PrEP de longa duração, o início precoce da terapia, a supressão viral sustentada, a prevenção vertical e a ampliação da testagem constituem componentes complementares. Nenhuma estratégia isolada é suficiente para responder à diversidade epidemiológica global. O maior impacto será alcançado quando intervenções de alta eficácia forem oferecidas de maneira acessível, contínua, culturalmente adequada e integrada a sistemas de saúde capazes de reduzir perdas ao longo de toda a cascata de prevenção e cuidado.

CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática demonstrou que o enfrentamento global do HIV depende da articulação entre estratégias preventivas, terapêuticas e de saúde pública, com resultados condicionados não apenas à eficácia biológica das intervenções, mas também à adesão, ao acesso, à continuidade do cuidado e à capacidade de implementação dos sistemas de saúde. As evidências analisadas confirmaram benefícios consistentes da profilaxia pré-exposição, da circuncisão masculina médica voluntária, do início precoce da terapia antirretroviral, do tratamento como prevenção, da prevenção da transmissão materno-infantil e da ampliação do diagnóstico e da vinculação ao cuidado.

A PrEP oral reduziu significativamente a aquisição do HIV, embora sua efetividade tenha variado de acordo com a adesão. Os regimes injetáveis e semestrais apresentaram magnitudes de proteção superiores às modalidades orais nos ensaios avaliados, indicando potencial para superar barreiras relacionadas ao uso diário. Entretanto, a incorporação dessas tecnologias requer infraestrutura, acompanhamento regular, monitoramento de resistência e políticas que assegurem acesso equitativo.

A circuncisão masculina apresentou redução consistente da aquisição heterossexual do HIV por homens, devendo ser compreendida como componente complementar da prevenção combinada. O tratamento antirretroviral precoce reduziu eventos graves, tuberculose, mortalidade e transmissão sexual, enquanto as coortes de casais sorodiferentes não registraram transmissões geneticamente vinculadas durante períodos de supressão viral sustentada. Esses achados consolidaram o princípio de que a manutenção da carga viral indetectável impede a transmissão sexual do HIV nas condições estudadas.

A terapia antirretroviral combinada também transformou a prevenção da transmissão materno-infantil, permitindo taxas inferiores a 2% em contextos de diagnóstico oportuno, adesão e acompanhamento adequado. Contudo, a eliminação da transmissão vertical permanece dependente da integração entre assistência pré-natal, início precoce do tratamento, monitoramento da carga viral, profilaxia neonatal e retenção da mãe e da criança no cuidado.

Os regimes contendo dolutegravir apresentaram elevada eficácia virológica no tratamento inicial e após falha terapêutica, embora o ganho ponderal e

os possíveis efeitos cardiometabólicos tenham indicado a necessidade de monitoramento prolongado. Entre pessoas com doença avançada, a associação de terapia antirretroviral e profilaxia ampliada contra infecções oportunistas reduziu a mortalidade precoce, evidenciando a importância de intervenções adicionais em indivíduos com imunossupressão grave.

As estratégias comunitárias produziram resultados epidemiológicos heterogêneos. Os maiores benefícios foram observados quando a testagem ampliada foi acompanhada por vinculação efetiva, início oportuno da terapia, retenção no cuidado e supressão viral. A ausência de redução da incidência em determinados ensaios refletiu, principalmente, limitações de implementação, contaminação entre comunidades, baixa diferenciação entre os grupos e perdas ao longo da cascata assistencial.

Concluiu-se que as ferramentas atualmente disponíveis possuem capacidade para reduzir substancialmente a incidência, a transmissão, a morbidade e a mortalidade relacionadas ao HIV. Entretanto, o potencial dessas intervenções somente será plenamente alcançado mediante políticas de saúde

que enfrentem desigualdades de acesso, estigma, discriminação, vulnerabilidade socioeconômica, criminalização de populações-chave e descontinuidade no fornecimento de medicamentos.

O controle sustentável da epidemia exige prevenção combinada, tratamento universal, monitoramento virológico, ampliação das tecnologias de longa duração e fortalecimento dos sistemas de saúde. As estratégias devem ser adaptadas às características epidemiológicas, culturais e estruturais de cada população, preservando autonomia, equidade e direitos humanos. Dessa forma, a integração entre inovação biomédica, cuidado clínico contínuo e políticas públicas inclusivas constitui o caminho mais consistente para reduzir a carga global do HIV e avançar em direção à interrupção de sua transmissão.

REFERÊNCIAS

1. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2587-99. doi:10.1056/NEJMoA1011205.
2. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012;367(5):399-410. doi:10.1056/NEJMoA1108524.
3. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012;367(5):423-34. doi:10.1056/NEJMoA1110711.
4. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9883):2083-90. doi:10.1016/S0140-6736(13)61127-7.
5. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2237-46. doi:10.1056/NEJMoA1506273.
6. 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(10013):53-60. doi:10.1016/S0140-6736(15)00056-2.
7. Mayer KH, Molina JM, Thompson MA, Anderson PL, Mounzer KC, De Wet JJ, 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. doi:10.1016/S0140-6736(20)31065-5.
8. Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, Hanscom B, Cottle L, Coelho L, et al. Cabotegravir for HIV prevention in cisgender men and transgender women. *N Engl J Med*. 2021;385(7):595-608. doi:10.1056/NEJMoa2101016.
9. Delany-Moretlwe S, Hughes JP, Bock P, Ouma SG, Hunidzarira P, Kalonji D, et al. Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial. *Lancet*. 2022;399(10337):1779-89. doi:10.1016/S0140-6736(22)00538-4.
10. Bekker LG, Das M, Abdool Karim Q, Ahmed K, Batting J, Brumskine W, et al. Twice-yearly lenacapavir or daily F/TAF for HIV prevention in cisgender women. *N Engl J Med*. 2024;391(13):1179-92. doi:10.1056/NEJMoa2407001.
11. Kelley CF, Acevedo-Quinones M, Agwu AL, Avihingsanon A, Benson P, Blumenthal J, et al. Twice-yearly lenacapavir for HIV prevention in men and gender-diverse persons. *N Engl J Med*. 2025;392(13):1261-76. doi:10.1056/NEJMoa2411858.
12. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science*. 2010;329(5996):1168-74. doi:10.1126/science.1193748.
13. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med*. 2009;361(23):2209-20. doi:10.1056/NEJMoa0908492.
14. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med*. 2005;2(11). doi:10.1371/journal.pmed.0020298.
15. Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN, et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9562):643-56. doi:10.1016/S0140-6736(07)60312-2.
16. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F, et al. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet*. 2007;369(9562):657-66. doi:10.1016/S0140-6736(07)60313-4.
17. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2012;367(5):411-22. doi:10.1056/NEJMoa1202614.
18. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med*. 2016;375(9):830-9. doi:10.1056/NEJMoa1600693.
19. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA*. 2016;316(2):171-81. doi:10.1001/jama.2016.5148.
20. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study.

- Lancet. 2019;393(10189):2428-38. doi:10.1016/S0140-6736(19)30418-0.
21. Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, Grinsztejn B, Prestage GP, Zablotska-Manos IB, et al. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. *Lancet HIV*. 2018;5(8). doi:10.1016/S2352-3018(18)30132-2.
22. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med*. 1994;331(18):1173-80. doi:10.1056/NEJM199411033311801.
23. Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, Kitch D, Lockman S, Moffat C, et al. Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2282-94. doi:10.1056/NEJMoa0907736.
24. Kesho Bora Study Group. Triple antiretroviral compared with zidovudine and single-dose nevirapine prophylaxis during pregnancy and breastfeeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (Kesho Bora study): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(3):171-80. doi:10.1016/S1473-3099(10)70288-7.
25. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, Currier JS, Flynn PM, Chipato T, et al. Benefits and risks of antiretroviral therapy for perinatal HIV prevention. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1726-37. doi:10.1056/NEJMoa1511691.
26. INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795-807. doi:10.1056/NEJMoa1506816.
27. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373(9):808-22. doi:10.1056/NEJMoa1507198.
28. Severe P, Jean Juste MA, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med*. 2010;363(3):257-65. doi:10.1056/NEJMoa0910370.
29. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, et al. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med*. 2019;381(9):803-15. doi:10.1056/NEJMoa1902824.
30. Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Omgba Bassega P, Eymard-Duvernay S, Leroy S, Boyer S, et al. Dolutegravir-based or low-dose efavirenz-based regimen for the treatment of HIV-1. *N Engl J Med*. 2019;381(9):816-26. doi:10.1056/NEJMoa1904340.
31. Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, Zhang F, Hidalgo JA, Mamedova E, et al. Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(3):253-64. doi:10.1016/S1473-3099(19)30036-2.
32. Paton NI, Musaaazi J, Kityo C, Walimbwa S, Hoppe A, Balyegisawa A, et al. Dolutegravir or darunavir in combination with zidovudine or tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med*. 2021;385(4):330-41. doi:10.1056/NEJMoa2101609.
33. Hakim J, Musiime V, Szubert AJ, Mallewa J, Siika A, Agutu C, et al. Enhanced prophylaxis plus antiretroviral therapy for advanced HIV infection in Africa. *N Engl J Med*. 2017;377(3):233-45. doi:10.1056/NEJMoa1615822.

34. Hayes RJ, Donnell D, Floyd S, Mandla N, Bwalya J, Sabapathy K, et al. Effect of universal testing and treatment on HIV incidence—HPTN 071 (PopART). *N Engl J Med*. 2019;381(3):207-18. doi:10.1056/NEJMoa1814556.
35. Havlir DV, Balzer LB, Charlebois ED, Clark TD, Kwarisiima D, Ayieko J, et al. HIV testing and treatment with the use of a community health approach in rural Africa. *N Engl J Med*. 2019;381(3):219-29. doi:10.1056/NEJMoa1809866.
36. Makhema J, Wirth KE, Pretorius Holme M, Gaolathe T, Mmalane M, Kadima E, et al. Universal testing, expanded treatment, and incidence of HIV infection in Botswana. *N Engl J Med*. 2019;381(3):230-42. doi:10.1056/NEJMoa1812281.
37. Iwuji CC, Orne-Gliemann J, Larmarange J, Balestre E, Thiebaut R, Tanser F, et al. Universal test and treat and the HIV epidemic in rural South Africa: a phase 4, open-label, community cluster randomised trial. *Lancet HIV*. 2018;5(3). doi:10.1016/S2352-3018(17)30205-9.
38. Rosen S, Maskew M, Fox MP, Nyoni C, Mongwenyana C, Maletse G, et al. Initiating antiretroviral therapy for HIV at a patient's first clinic visit: the RapIT randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2016;13(5). doi:10.1371/journal.pmed.1002015.
39. Koenig SP, Dorvil N, Dévieux JG, Hedt-Gauthier BL, Riviere C, Faustin M, et al. Same-day HIV testing with initiation of antiretroviral therapy versus standard care for persons living with HIV: a randomized unblinded trial. *PLoS Med*. 2017;14(7). doi:10.1371/journal.pmed.1002357.
40. Tanser F, Barnighausen T, Grapsa E, Zaidi J, Newell ML. High coverage of ART associated with decline in risk of HIV acquisition in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Science*. 2013;339(6122):966-71. doi:10.1126/science.1228160.
41. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372. doi:10.1136/bmj.n71.
42. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2nd ed. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2019. doi:10.1002/9781119536604.
43. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366. doi:10.1136/bmj.l4898.
44. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355. doi:10.1136/bmj.i4919.
45. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD.
46. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Softw*. 2010;36(3):1-48. doi:10.18637/jss.v036.i03.