



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**PROFILAXIA DE PRÉ-EXPOSIÇÃO NA INFEÇÃO POR
HIV-1**

Trabalho submetido por
Patrícia Valadas Mendonça
para a obtenção de grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Novembro 2017



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**PROFILAXIA DE PRÉ-EXPOSIÇÃO NA INFEÇÃO POR
HIV-1**

Trabalho submetido por
Patrícia Valadas Mendonça
para a obtenção de grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professor Doutor Nuno Taveira

Novembro 2017

Agradecimentos

O meu maior agradecimento é dirigido aos meus pais *Atilio Mendonça* e *Ana Cristina Mendonça*. Obrigada por terem permitido que a minha ultima etapa da formação académica fosse realizada na *Nobre Academia Egas Moniz*, local onde me foram facultadas as “ferramentas” necessárias para construir parte do meu futuro. Agradeço por sempre terem acreditado em mim, mesmo quando os meus receios e ansiedade se apoderavam do meu ser.

Aos meus avôs, que apesar que não se encontrarem entre nós, permitiram a concretização deste sonho.

Aos amigos que fiz durante a faculdade, destacando em especial as minhas lindas amigas *Catarina Amoêdo*, *Carlota Neto* e *Raquel Medeiros*. Juntas vivemos momentos intensos.

Aos meus amigos de sempre, em especial o *Miguel Miranda*, a *Carolina Pinheiro* e a *Filipa Blasco* que sempre estiveram disponíveis para me apoiarem. Ainda que os restantes tenham sido igualmente fundamentais ao longo deste percurso.

Ao meu namorado *António Ferreira*, que, acima de tudo demonstrou ser um amigo incondicional e uma grande fonte de apoio.

E, por fim, a todos os meus professores, em particular ao *Professor Doutor Nuno Taveira*, pela ajuda e conselhos que me facultou durante a realização desta monografia.

Resumo

Atualmente, cerca de 36,7 milhões de indivíduos vivem infectados com HIV e estima-se que cerca de 6.000 indivíduos sejam infectados diariamente. Em resposta a esta epidemia, têm sido desenvolvidas e implementadas inúmeras estratégias para o combate à infecção por HIV. De entre elas, destaca-se a Profilaxia de Pré-Exposição (PrEP) da infecção pelo HIV, que consiste na utilização de antirretrovirais em comprimido oral diário por indivíduos saudáveis comprovadamente não infectados por este vírus. A utilização da PrEP, em conjugação com outros métodos preventivos, tem-se mostrado uma muito promissora abordagem preventiva tendo um papel significativo na diminuição de novas infecções pelo HIV nos locais onde foi implementado. Consequentemente estima-se que este método profilático venha a ter um forte impacto na diminuição e, quiçá, erradicação desta epidemia a nível global.

Este trabalho teve por objetivos descrever os diferentes métodos utilizados atualmente para prevenir a infecção por HIV, (dando particular ênfase à PrEP) o seu impacto nas populações mais vulneráveis, e os principais problemas e limitações da PrEP. Por fim, fez-se uma análise de custo-efetividade da PrEP.

A pesquisa bibliográfica para a elaboração desta monografia foi predominante realizada na base de dados PubMed e simultaneamente recorreu-se a documentos oficiais publicados pela World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention, Joint United Nations Program on HIV/AIDS, Infarmed e Direção geral de Saúde.

Palavras-chave: Infecção por HIV; Antirretrovirais; PrEP; Custo-efetividade

Abstract

Nowadays, 36.7 million people are infected by HIV and 6000 new infections per day are estimated. New and diverse strategies have been developed and implemented to fight the HIV epidemics. Among these strategies, Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) stands out as the daily utilization of antiretroviral drugs in oral tablets by healthy individuals that have not been proven to be infected by the virus. PrEP, combined with other preventive methods, has shown to be a very promising preventive approach to the HIV epidemics, playing a significant role in reducing new HIV infections when implemented. Therefore, it is estimated that this prophylactic method will have a strong impact on the decrease and, possibly, eradication of this epidemic globe wide.

This study aims to describe the different methods currently used to prevent the HIV infection (emphasizing PrEP), its impact on the most vulnerable populations, and the main problems and limitations of PrEP. Finally, a cost-effectiveness analysis of PrEP is displayed.

The bibliographic research that supported this monograph was predominantly obtained through the PubMed database. Simultaneously, official documents published by the World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention, Joint United Nations Program on HIV / AIDS, Infarmed and General Directorate of health were used.

Keywords: HIV infection; Antiretroviral drugs; PrEP; Cost-effectiveness

Índice Geral

Resumo.....	5
Abstract	3
Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas.....	8
Índice de acrónimos	9
Introdução.....	11
1.Virus da Imunodeficiência Humana 1.....	13
1.1. A Descoberta e Origem do HIV	13
1.2. Estrutura e Composição do HIV	14
1.3. Ciclo de vida do HIV	15
1.4. Pandemia do HIV-1.....	17
2.Infeção por HIV-1	19
2.1. Transmissão.....	19
2.2. História natural da infeção	21
2.2.1. Fase da infeção aguda	21
2.2.2. Fase assintomática.....	22
2.2.3. Fase de SIDA	23
2.3. Antirretrovirais e terapêutica existente.....	24
3.Profilaxia de pré-exposição (PrEP) na infeção por HIV-1	27
3.1. Objetivo e estratégias existentes	27
3.2. A eficácia da PrEP utilizando antirretrovirais de administração oral.....	35
3.2.1. Eficácia da PrEP na prevenção da transmissão entre HSH	35
3.2.2. Eficácia da PrEP na prevenção da transmissão entre casais serodiscordantes	37
3.2.3. Eficácia da PrEP na prevenção da transmissão entre utilizadores de droga.....	39
3.2.4. Eficácia da PrEP na prevenção da transmissão em Africana	42
3.3. Recomendações aprovadas para a sua utilização	45
3.4. Fatores que condicionam a eficácia da PrEP.....	47
3.4.1. Adesão.....	47
3.4.2. Desenvolvimento de Resistências	49
3.4.3. Alteração dos comportamentos de risco/compensação do risco	51
3.4.4. Efeitos adversos.....	53
4. Análise custo-efetividade	55
4.1. Tratamento do HIV vs. Prevenção recorrendo a PrEP	55
4.1.1 Custo relativo para tratar um infetado com HIV	57
4.1.2 Estimativa de custo para prevenir HIV com a PrEP.....	59
4.1.3 Estimativa do número de pessoas em Portugal que pretenderiam beneficiar da PrEP	61

4.2. Implementação Mundial.....	63
Conclusão: Implementar PrEP em Portugal?.....	67
Bibliografia	69

Índice de Figuras

Figura 1: Representação esquemática da estrutura do vírus HIV-1. Adaptado de Robinson (2002)	15
Figura 2: Ciclo de vida do HIV. Adaptado de Arora, Program & Arbor (2015)	16
Figura 3: Distribuição Global das novas infecções, em 2015. Adaptado da UNAIDS (2017)	18
Figura 4: História natural da Infecção por HIV. Adaptado de A.Fauci et al. (1996).....	24
Figura 5: Mecanismo de ação dos antirretrovirais. Adaptado de Arts & Hazuda (2012)	26
Figura 6: A implementação do Truvada no Mundo. Adaptado de AVAC: global advocacy for HIV prevention (2017).....	66

Índice de Tabelas

Tabela 1: Risco de Transmissão por cada 10,000 exposições para vários tipos de exposição. Adaptado do Centers for Disease Control and Prevention (2014)..... 20

Tabela 2: Início da terapêutica antirretroviral combinada (TARVc) recomendado em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por HIV-1. Adaptado das recomendações portuguesas para o tratamento da infeção HIV-1 (2016)..... 26

Índice de acrónimos

Ac – Anticorpo

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

ANRS – Agência Nacional Francesa sobre a SIDA

ARV– Antirretrovirais

ATL – Leucemia células T do adulto

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

CM – Circuncisão Masculina

DPV – Dapivirina

DST – Doenças Sexualmente Transmissíveis

FDA – Food and Drug Administration

FTC – Emtricitabina

GALT – Tecido Linfoide Associado ao trato gastrointestinal

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HTLV – Vírus Linfotrópico da célula T Humana

HSH – Homens que fazem Sexo com Homens

IL-2 – Interleucina 2

IN – Enzima Integrase

NITR – Nucleósido Inibidor da Transcriptase Reversa

NNITR – Não Nucleósido Inibidor da Transcriptase Reversa

IP – Inibidor da Protease

IST – Infecções Sexualmente Transmissíveis

II – Inibidor da Integrase

NAb – Anticorpo Neutralizante

OMS – Organização Mundial de Saúde

PrEP – Profilaxia de pré-exposição

RNA – Ácido Ribonucleico

RNAm – Ácido Ribonucleico mensageiro

RNAt – Ácido Ribonucleico de transferência

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SIV – Vírus da Imunodeficiência dos Símios

TARV – Terapêutica Antirretroviral

TARVc – Terapêutica Antirretroviral combinada

TDF – Tenofovir Desoproxil Fumarato

TR – Transcriptase Reversa

UDI – Utilizadores de Drogas Injetáveis

UNAIDS – Joint United Nations Program on HIV/AIDS

UNODOC – United Nations Office on Drugs and Crime

HBV – Vírus da Hepatite B

Introdução

O vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) pertencente à família *Retroviridae*, é o responsável pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) (Barroso, Meliço-Silvestre, & Taveira, 2014). A sua transmissão só é possível através da troca de fluidos corporais (sangue, sémen, fluido pré-seminal, fluidos vaginais, mucosa retal, leite materno) de um indivíduo infetado com HIV (*UNAIDS Report on the global AIDS epidemic | 2012*, 2012).

Posteriormente à infecção pelo HIV, ocorre uma progressiva destruição do sistema imunitário, especialmente dos linfócitos TCD4+, que por sua vez torna o sistema imunitário do indivíduo infetado fraco e suscetível ao desenvolvimento de infecções oportunistas por diferentes agentes patogénicos que se tornam potencialmente fatais (A.Arosa, M.Cardoso, & C.Pacheco, 2012; Lackner, Lederman, & Rodriguez, 2012; Naif, 2013).

Desde o seu início, a epidemia da infecção por HIV, já foi responsável por cerca de 35 milhões de mortes em todo o mundo. Em 2016, este vírus foi responsável pela morte de aproximadamente 1 milhão de pessoas e por 1,8 milhões de novas infecções em todo o mundo (UNAIDS, 2016). Nos vários contextos epidémicos, são identificadas populações chave, onde a prevalência de HIV é muito superior à da população em geral, sendo de especial destaque os homens que fazem sexo com homens (HSH) (UNAIDS, 2017).

Entre o ano 2000 e 2016, o número de novas infecções por HIV diminuiu 39%, e as mortes associadas ao vírus diminuíram em cerca de um terço (UNAIDS, 2016). Foram preservadas cerca 13,1 milhões de vidas, graças ao Tratamento Antirretroviral combinado (TARVc). Desta forma, em 2015 foi recomendado que todos os indivíduos seropositivos iniciassem a terapêutica antirretroviral, independentemente da contagem de células CD4+ e da fase em que se encontra a infecção (UNAIDS, 2016; World Health Organization, 2015).

Contudo, apesar dos antirretrovirais (ARV) diminuírem a morbilidade, a progressão da doença, o risco de transmissão da infecção e a mortalidade, a terapêutica antirretroviral não previne a infecção diretamente (World Health Organization, 2015). Neste sentido, várias investigações estão a ser feitas com o objetivo de desenvolver uma vacina contra o HIV. Outra estratégia de prevenção da infecção por HIV é a profilaxia de pré-exposição (PrEP), uma medida preventiva que possibilita a proteção dos indivíduos seronegativos suscetíveis a um elevado risco de infecção. Porém, este método profilático

deve ser conjugado com outros métodos de proteção, pois, apesar de ser eficaz quando associado a uma boa adesão, não protege de outras infecções sexualmente transmissíveis (IST) (World Health Organization, 2015). Até 2016, o Truvada® (tenofovir disoproxil fumarato (300mg)/emtricitabina (200mg)), em dose oral única diária, era a única formulação aprovada para administração (Centers for Disease Control and Prevention, 2014).

Apesar da PrEP ter demonstrado ser uma promissora abordagem na prevenção, é acompanhada de alguns receios, tais como: os possíveis efeitos adversos, que podem surgir a longo prazo; o desenvolvimento de resistências que possam pôr em causa futuros tratamentos caso o indivíduo se venha a infectar com HIV; a baixa adesão, que comprometerá a eficácia, resultando num investimento e objetivo falhados; e a compensação do risco, isto é, a adoção de comportamentos de risco resultantes da confiança conferida pela proteção que a PrEP proporciona.

Este trabalho de revisão tem como objetivo analisar a eficácia da PrEP como medida preventiva, tendo em consideração aspetos importantes para o sucesso ou insucesso desta intervenção como: custo-eficácia, a segurança, a eficácia, a compensação do risco, a adesão e a implementação.

A metodologia para elaboração desta monografia consistiu num levantamento bibliográfico compreendendo artigos que abordassem a temática da prevenção do HIV. A maioria da bibliografia, foi obtida na base de dados PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), empregando termos como: “Pre-Exposure Prophylaxis”, “PrEP”, “Prevention”, “cost”, “impact”, “safety”, “risk”, “HIV infection”, “antiretrovial”. Adicionalmente recorreu-se ao auxílio de documentos publicados pela Organização Mundial de Saúde, Centers for Disease Control and Prevention, Joint United Nations Program on HIV/AIDS, Infarmed e Direção geral de Saúde. Num todo, foram analisadas cerca de 282 referências, das quais foi feita uma análise crítica da informação, acabando por selecionar 150 referências relacionados com o tema da monografia.

1. Vírus da Imunodeficiência Humana 1

1.1. A Descoberta e Origem do HIV

Em Maio de 1981, uma epidemia de doenças raras (como o sarcoma de Kaposi, infecções por *Pneumocystis carinii* e linfadenopatias persistentes) entre homens jovens homossexuais, em Los Angeles e São Francisco, despoletou o interesse do Centro de Controlo e prevenção de Doenças (CDC). Pouco tempo depois, descobrir-se-ia que esses pacientes compartilhavam dos mesmos defeitos imunológicos em imunidade mediada por células. Todavia, a, diminuída contagem de células T CD4+ destacava-se. Foi, então, definida a doença como sendo a síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) com o intuito de distingui-la de imunodeficiência congénita (Bowen, Lane, & Fauci, 1985).

Em 1979, Robert C. Gallo isolou um retrovírus exógeno, que tinha a capacidade de infetar linfócitos T, resultando em leucemia de células T do adulto (ATL), ao que denominou de HTLV-1. No entanto, quando as amostras de sangue de pacientes com SIDA foram testadas quanto à reatividade cruzada com proteínas HTLV, não foi detetada presença significativa nas amostras de doentes com SIDA (Sharp & Hahn, 2011).

Em 1983, Françoise Barré-Sinoussi, Jean-Claude Chermann, Luc Montagnier no Instituto Pasteur, na França, isolaram um potencial vírus novo das células dos gânglios linfáticos de um individuo homossexual com imunodeficiência profunda e linfadenopatia (Barre-Sinoussi et al., 1983; Weiss, 2008). No mesmo ano, Mika Popovic e Elisabeth Read-Connole, cientistas pertencentes a equipa de investigação de C. Gallo cultivaram vários isolados virais em células T CD4 + mantidas em cultura contínua, com o auxílio de um “fator de crescimento de células T”, interleucina-2 (IL-2), descoberto por Robert Gallo (Sharp & Hahn, 2011).

Em 1984, surgem artigos com a descrição detalhada do retrovírus recém-identificado, reconhecendo-o como agente causador de SIDA. Posteriormente, os isolados virais foram denominados de Vírus da imunodeficiência humana (HIV) pelo Comité Internacional de Taxonomia Viral (Sharp & Hahn, 2011). Em 1986, o retrovírus causador de SIDA é renomeado como HIV-1, tendo sido posteriormente identificado um segundo vírus causador de SIDA (HIV-2) (Clavel et al., 1979; Committe for the oversight activities, 2005).

Pouco tempo depois foi descoberto o vírus da imunodeficiência dos símios (SIV), um vírus intimamente relacionado com HIV-2 (Sharp & Hahn, 2011), bem como o

primeiro antirretroviral, azidotimidina (AZT) (Peeters et al., 2002).

Em 2008 é atribuído o prémio Nobel de Fisiologia e Medicina a Françoise Barré-Sinoussi e a Luc Montagnier, pelas suas contribuições na descoberta do HIV-1 como agente causador da SIDA.

1.2. Estrutura e Composição do HIV

Os retrovírus HIV pertencentes à família *Retroviridae* e ao género lentivírus, são caracterizados por uma elevada diversidade genética que resulta das sucessivas mutações durante o processo de transcrição reversa e da recombinação entre vírus que infetam uma mesma célula e por longos períodos de progressão da doença (Barroso et al., 2014). Ao contrário de outros retrovírus caracterizam-se pela sua capacidade de infetar células em divisão mitótica ativa bem como células em senescência e a sua erradicação das células infetadas é inexequível (Cofin, Hughes, & Varmus, 1997; Sharp & Hahn, 2011).

Os viriões de HIV são envolvidos por uma bicamada lipídica e glicoproteínas (gp120 e gp41). As duas glicoproteínas associam-se entre si formando o invólucro nuclear (Barroso et al., 2014). No seu interior encontra-se o genoma viral, envolvido por uma cápside cónica, densa e elétrica (Cofin et al., 1997). Esta, contém duas cópias idênticas de RNA genómico de polaridade positiva (RNA mensageiro), enzimas virais nomeadamente transcriptase reversa (TR) e integrase (IN), RNA de transferência (RNAt) e uma diversidade de proteínas funcionais (Barroso et al., 2014).

O genoma do HIV, bem como dos restantes retrovírus conhecidos, codifica 2 genes regulares, 4 genes acessórios e 3 genes estruturais. No caso do HIV-1, os genes reguladores são o gene *Tat* e *Rev*; os genes acessórios são respetivamente o *Nef*, *Vif*, *Vpu* e *Vpr*; e os genes estruturais são o gene *Env*, *Gag* e *Pol* (Azevedo Pereira, 2011; Taveira, Borrego, & Bartolo, 2011).

O gene *Gag* codifica a proteína precursora que, após a clivagem, dá origem à proteína cápside (CA ou p24) e à matriz (MA ou p17). O gene *Env* codifica a glicoproteína de superfície (gp120) e a glicoproteína transmembranar (gp41). O gene *Pol* codifica para uma proteína que leva à formação da enzima transcriptase reversa (TR-p53), integrase (IN-p23) e protease (p11) (Azevedo Pereira, 2011).

Relativamente às proteínas reguladoras, foi-lhes atribuído um papel fundamental no controlo precoce da expressão genética, uma vez que o gene *Tat* é necessário para a transcrição genética a partir do promotor LTR enquanto que o gene *Rev* participa no

transporte dos RNA virais do núcleo para o citoplasma (Barroso et al., 2014).

Vpu, Vif, Vpr e Nef foram denominadas de proteínas “acessórias”. A atribuição destes títulos foi feita com o intuito de reforçar o fato de serem, em geral, dispensáveis para a replicação do vírus *in vitro*. Porém, recentemente tem-se apercebido que estes genes acessórios têm o papel de neutralizar fatores de restrição de células hospedeiras, permitindo ao HIV estabelecer uma infecção e uma replicação produtiva (Ghezzi et al., 2013; Vicenzi & Poli, 2013).

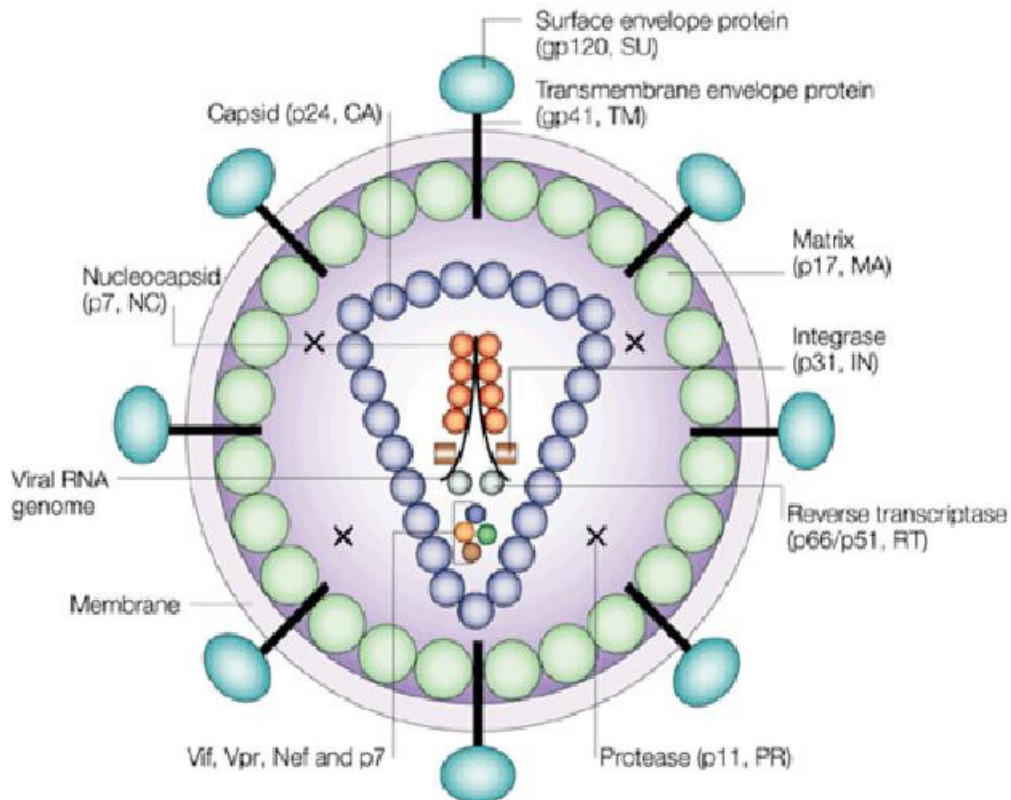


Figura 1: Representação esquemática da estrutura do vírus HIV-1. Adaptado de Robinson (2002)

1.3. Ciclo de vida do HIV

O ciclo de replicação do HIV principia com a ligação da glicoproteína de superfície do vírus (gp120), ao recetor CD4, que se encontra presente em determinadas células do sistema imunitário, nomeadamente na membrana citoplasmática dos linfócitos T, macrófagos, monócitos e células dendríticas (Barroso et al., 2014). Posteriormente, à ativação das células imunitárias, sucedem-se outras interações essenciais para a entrada do vírus na célula. Outras moléculas na membrana citoplasmática da célula-alvo que atuam como co-receptores das quimiocinas (CCR5 ou CXCR4) interagem com o vírus, suscitando alterações conformacionais que possibilitam a fusão do vírus com a membrana

celular culminando com a sua entrada na célula hospedeira (Barroso et al., 2014).

O vírus já inserido na célula hospedeira sofre uma descapsidação com resultante libertação do agregado nucleoproteico no citoplasma. De seguida ocorre a ativação da enzima TR iniciando-se a síntese do ADN complementar (ADNc) a partir das cadeias simples do RNA vírico (Azevedo Pereira, 2011; Taveira et al., 2011). Posteriormente, o ADN sintetizado é orientado para o interior do núcleo da célula hospedeira. Subsequentemente, por intermediário da enzima integrase (IN) o ADN virico sintetizado é integrado no ADN da célula, passando a designar-se ADN provirico. Ainda no interior do núcleo, sucede-se a transcrição do ADN provirico, obtendo-se três tipos de RNA: RNA mensageiro processado, o RNA mensageiro parcialmente processado e o RNA não processado (Barroso et al., 2014). A tradução dos respetivos RNAm, ocorre posteriormente, já no exterior do núcleo da célula hospedeira originando proteínas determinantes à constituição da partícula vírica. Esta tradução é assegurada pelas proteínas reguladoras virais Tat e Rev e por fatores ativadores da célula hospedeira (Azevedo Pereira, 2011).

Finalmente, após a formação do virão imaturo ao nível da membrana plasmática, gera-se um involucro vírico, que permite a saída do vírus da célula por gemulação, detendo a capacidade de infetar novas células (Barroso et al., 2014).

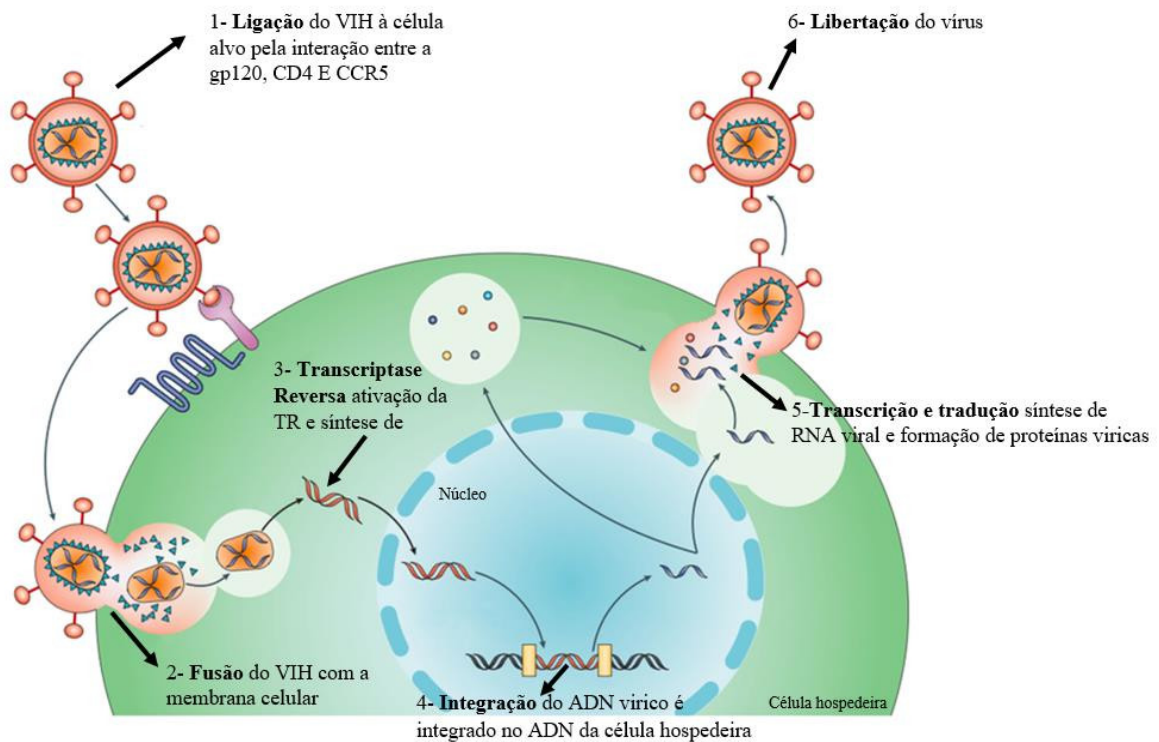


Figura 2: Ciclo de vida do HIV. Adaptado de Arora, Program & Arbor (2015)

1.4. Pandemia do HIV-1

O HIV representa um dos maiores problemas de saúde global, após a sua descoberta, já foi responsável por cerca de 35 milhões de mortes em todo o mundo (UNAIDS, 2016). Estima-se que em 2016, cerca de 36,7 milhões de indivíduos se encontravam infetados com o vírus HIV. Em 2016, este vírus foi responsável pela morte de 1 milhão de pessoas (em 2015, por 1,2 milhões) e por 1,8 milhões de novas infeções em todo o mundo (UNAIDS, 2016; Wang et al., 2016).

Os esforços globais para fortalecer os programas de prevenção e tratamento para o HIV estão finalmente a ter impacto na redução da transmissão do HIV. Entre 2000 e 2016, o número de novas infeções por HIV diminuiu 39%, e as mortes associadas ao vírus diminuíram em cerca de um terço (World Health Organization, 2016). Assim, 13,1 milhões de vidas foram preservadas graças à Terapêutica Antirretroviral (TARV). (UNAIDS, 2016).

Contudo, de acordo com as estimativas, apenas 70% das pessoas infetadas com HIV têm consciência do seu estado (World Health Organization, 2016). Os restantes 30% necessitam ainda de serviços que permitam o diagnóstico do HIV.

O relatório da UNAIDS revela que, pela primeira vez, mais da metade de todas as pessoas que vivem com HIV no mundo (53%) agora têm acesso a tratamento (UNAIDS, 2016). Estimativas relatam que, em 2016, 19,5 milhões de pessoas infetadas com HIV já se encontravam vinculadas em programas de TARV (World Health Organization, 2016).

No entanto, um dos principais motivos pelo qual o HIV ainda permanece como epidemia global é a insuficiente disponibilização de TARV nas regiões mais afetadas, como a África Subsaariana. Dados referentes a 2016, revelam que a região de África tem um forte contributo nas estimativas trágicas relativamente ao HIV uma vez que existiam 25,6 milhões de pessoas infetadas e que representavam quase dois terços das novas infeções por HIV no mundo (UNAIDS, 2017; Wang et al., 2016).

O género feminino representa 51% dos indivíduos com HIV em todo o mundo, porém devido a uma melhor adesão e cobertura do tratamento entre as mulheres, estas representam um menor número de mortes relacionadas com o retrovírus (aproximadamente menos 27% de mortes, comparativamente com o género masculina) (UNAIDS, 2017). Porém, as manifestações relacionadas com a SIDA continuam a ser o principal motivo pela morte entre as mulheres em idade reprodutiva (15-49 anos) em todo o mundo, e são a segunda principal causa de morte para jovens de 15 a 24 anos em África

(UNAIDS, 2017).

Em 2016, estimou-se que cerca de 76% (acima dos 47% registados em 2010) das mulheres infetadas em estado gestacional ou a amamentarem usufruíam de TARV, proporcionando um decréscimo em 50% de infeções em recém-nascidos face a 2010 (UNAIDS, 2016c).

Globalmente são identificadas populações chave, onde a prevalência do HIV é muitas vezes superior à da população em geral. Sendo que, em 2015, estas populações contribuíram significativamente para o aparecimento de novas infeções ao nível mundial: utilizadores de drogas injetáveis (UDIs) representam 8% das novas infeções; profissionais do sexo representam 5% das novas infeções; homens que fazem sexo com homens (HSH) representam 12% das novas infeções (UNAIDS, 2017) (Figura 3).

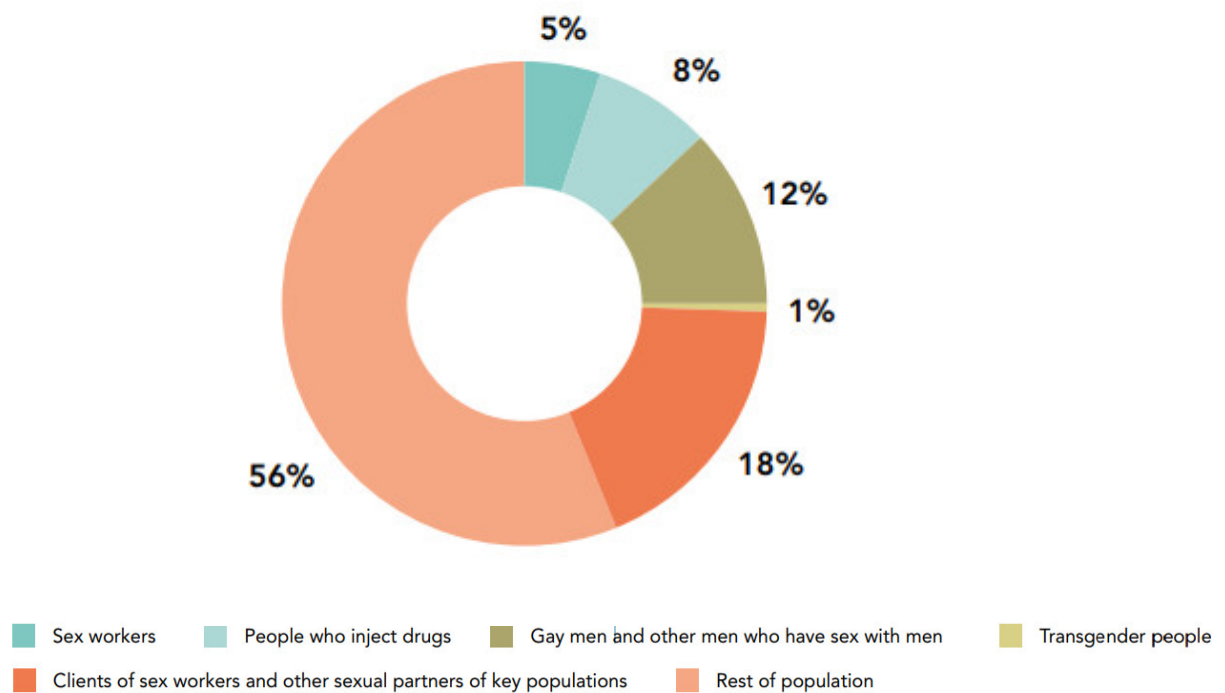


Figura 3: Distribuição Global das novas infeções, em 2015. Adaptado da UNAIDS (2017)

2. Infeção por HIV-1

2.1. Transmissão

A transmissão do HIV só é possível através da troca de fluidos corporais, nomeadamente: sangue, sémen, fluido pré-seminal, leite materno, fluidos vaginais, mucosa retal (*UNAIDS Report on the global AIDS epidemic | 2012*, 2012).

A infeção por HIV, pode ocorrer através de diversos comportamentos de risco, porém a exposição sexual através do trato genital, trato retal ou mucosa oral, foi considerada a nível mundial, o principal meio de transmissão do HIV (Yu & Vajdy, 2011).

Desde há muito é do conhecimento científico, que o número de parceiros sexuais, o aumento da duração das relações e a frequência dos atos sexuais, são comportamentos que estão fortemente associados a uma maior probabilidade de transmissão do HIV-1 (Zerhouni, 2004).

Estudos investigaram as infeções através da mucosa genital feminina, e concluíram que o co-receptor de entrada mais revelante no colo do útero é o CCR5, enquanto que o CXCR4 demonstrou ter menor desempenho (Margolis & Shattock, 2006).

As doenças sexualmente transmissíveis aumentam a suscetibilidade do hospedeiro de se infetar, uma vez que proporcionam um ambiente favorável à sobrevivência do virião do HIV, com a alteração do pH do aparelho genital. Apesar das defesas naturais do trato genital (barreira epitelial, produção de muco protetor, secreção do fator humoral e pH), o vírus tem a capacidade de contorná-las e interagir com células T CD4+ e células dendríticas, que posteriormente migram da submucosa para os gânglios linfáticos regionais, local onde decorre a propagação da infeção pelo HIV (Dosekun & Fox, 2010).

Evidências identificam o sémen como o principal vetor de transmissão do HIV. Contudo, este não representa apenas um transportador, tendo também um papel ativo no HIV por meio de citocinas e outros processos biológicos, aumentando o pH da mucosa vaginal para níveis neutros ou até mesmo superiores, num período de tempo considerável entre 30 segundos a 2 horas, facilitando assim a transmissão do vírus (Pilcher et al., 2007).

De acordo com um estudo, cujo objetivo consistia em avaliar o risco de transmissão do HIV, por ação de várias exposições, estimou-se que através da exposição sexual o risco de transmissão do HIV por cada 10.000 exposições era consideravelmente superior no sexo anal recetivo com 138 exposições (95% IC 102–186), seguidamente o

sexo anal insertivo com 11 exposições (95% IC; 4-28), para o coito vaginal recetivo 8 exposições (95% IC; 6-11) e para o coito vaginal insertivo 4 exposições (95% IC; 1-14) (Patel et al., 2014). Tanto a prática de sexo oral recetivo como o insertivo revelaram riscos de transmissão muito reduzidos.

O mesmo estudo avaliou também o risco de transmissão do HIV através da transmissão perinatal (mais conhecida por transmissão vertical) que pode ocorrer da mãe para o filho ainda no útero, durante o parto ou até mesmo através da amamentação, tendo sido estimada como a segunda maior exposição de risco de transmissão de HIV com 2.260 exposições por cada 10.000 (95% IC; 1700-2900) (American College of Obstetricians and Gynecologists and American Academy of Pediatrics, 2011; Patel et al., 2014). Este método de transmissão tem sido notavelmente reduzido, uma vez os ARV têm sido amplamente facultados a mulheres grávidas seropositivas e aos seus bebês. Desde de 2010 o número de novas infecções por HIV em nados vivos reduziu notavelmente em cerca de 51% (UNAIDS, 2016).

Por fim, existe a transmissão parenteral, que se sucede por contato com o sangue infetado ou seus derivados. Apesar de hoje em dia ser particularmente problemático nos países em desenvolvimento, o risco de transmissão de HIV através da via parenteral demonstrou ser elevado, tendo-se estimado que as transfusões de sangue são um dos fatores de maior risco de transmissão de HIV com cerca de 9.250 exposições por cada 10.000 (95% IC; 8900-9610) (Patel et al., 2014).

Tipo de Exposição	Risco por 10.000 exposições
SEXUAL	
Sexo anal recetivo	138
Sexo anal insertivo	11
Coito vaginal recetivo	8
Coito vaginal insertivo	4
Sexo oral recetivo	Reduzido
Sexo oral insertivo	Reduzido
TRANSMISSÃO PERINATAL	2.260
PARENTERAL	
Transfusão de sangue	9.250
Partilha de agulhas usadas em drogas	63
Picadas percutâneas com agulhas	23
*Fatores que podem aumentar o risco de transmissão do HIV: doenças sexualmente transmissíveis, infecção por HIV em fase aguda e tardia e elevada carga viral. *Fatores que podem diminuir o risco o risco: uso de preservativo, circuncisão masculina, tratamento antirretroviral e profilaxia pré-exposição. Nenhum desses fatores é contabilizado nas estimativas apresentadas na tabela.	

Tabela 1: Risco de Transmissão por cada 10,000 exposições para vários tipos de exposição. Adaptado do Centers for Disease Control and Prevention (2014)

2.2. História natural da infeção

2.2.1. Fase da infeção aguda

Após a infeção pelo vírus HIV-1, é necessário um período de 7-10 dias para que o RNA viral se torne detetável no plasma, sendo esta fase conhecida como a “fase do eclipse” (Wersom, Motta, Bazzo, Franchini, & Ferreira, 2013). Posteriormente à infeção por HIV desenvolve-se uma progressiva imunodeficiência caracterizada por um acentuado défice na resposta imunológica. Durante a infeção primária o vírus infecta um grande número de linfócitos T CD4+, especialmente linfócitos T de memória ativadas que expressam o co-receptores CCR5+ (McMichael, Borrow, Tomaras, Goonetilleke, & Haynes, 2010). Durante esta fase a replicação viral não é controlada, desta forma após 21-28 dias da infeção a carga viral atinge o seu pico máximo, correspondente a 1×10^6 cópias de RNA por mL de sangue, até à resposta imunológica adaptativa ser ativada, sustentada particularmente por linfócitos TCD8+ (Barroso et al., 2014) (Figura 4). Cerca de 50 a 70% dos indivíduos infetados apresentam uma síndrome aguda após a infeção primária, as manifestações clínicas, permanecem durante o período de elevada carga viral e regridem espontaneamente quando ocorre a resposta imune ao HIV, e a carga viral diminui (Kasper; et al., 2014). Porém no decorrer desta fase, o vírus desenvolveu uma infeção latente nos seus reservatórios e a sua ampla replicação viral ocasionou uma depleção massiva dos linfócitos TCD4+ nos diversos tecidos linfoides especialmente nos tecidos linfoides pertencentes ao intestino (GALTs). Esta região do tecido linfático é particularmente enriquecida com potenciais células alvo do HIV (Barroso et al., 2014; McMichael et al., 2010).

Durante esta fase viral aguda, ocorre uma diminuição das células T CD4+ que acabam por retornar aos níveis normais, exceto na GALT que permanecem reduzidos (Brenchley, Hill, et al., 2004; Brenchley, Schacker, et al., 2004). Embora as células B não sejam afetadas durante a infeção precoce pelo HIV, possuem uma resposta imunológica limitada, uma vez que ocorreu destruição de células com participação ativa no desenvolvimento de centros germinativos (McMichael et al., 2010). Nos primeiros 80 dias da infeção, cerca de 50% dos centros germinativos na GALT são afetados (McMichael et al., 2010).

Após 6-12 semanas, a viremia atinge um set-point efetivamente mais estável, que coincide com a fase crônica da infeção, habitualmente assintomática (Oliveira, 2014)(Figura 4).

Durante a fase aguda, é muito difícil de diagnosticar o HIV, uma vez que os sintomas adquiridos são comuns a diversas patologias, nomeadamente: náuseas, vômitos, febre, faringite, mialgias, perda de peso e apetite, diarreia, erupção cutânea, artralgia, candidíase orais, hepatomegalias, suscetibilidade para infecções bacterianas e virais devido à incapacidade do sistema imunitário (Barroso et al., 2014). Deste modo existe a possibilidade de recorrer a testes serológicos de modo a auxiliar um possível diagnóstico de HIV-1: deteção no antigénio p24 ou pela técnica de quantificação da viremia HIV. Por vezes as viremias são efetivamente mais baixas, podendo responder a falsos negativos. Deste modo, é recomendado a confirmação do diagnóstico através de outras técnicas, tais como: o teste ELIS e Western Blot (2-4 semanas depois, altura em que surgem os anticorpos) (Oliveira, 2014).

2.2.2. Fase assintomática

Após a fase aguda da infecção pelo HIV, sucede-se a fase de latência, caracterizada por um período assintomático geralmente de 7-8 anos (Kasper; et al., 2014). No decorrer deste estágio, verifica-se um aumento do número de células infetadas nos tecidos linfáticos secundários, especialmente nos gânglios linfáticos, pronunciando a ocorrência de uma progressiva replicação do HIV, na inexistência de tratamento antirretroviral (A.Arosa et al., 2012) (Figura 4).

Relativamente à resposta imunitária mediada por células, os linfócitos T citotóxicos (T CD8+) intrínsecos ao HIV por reconhecimento de proteínas vectoriais ou funcionais (reguladoras/acessórias), estão presentes na maioria dos indivíduos infetados. Porém é verificada uma perda progressiva ao longo da infecção. É igualmente verificada uma resposta das células T CD4+ a uma diversidade de proteínas do HIV, principalmente em indivíduos que se encontravam no estágio inicial da infecção (Oliveira, 2014; Wersom et al., 2013).

A imunidade humoral também demonstrou ter um papel ativo na fase assintomática, incidindo especial destaque nos anticorpos neutralizantes (NAb) anti-HIV. Enquanto que os anticorpos (Ac), não neutralizantes, têm uma maior relevância na fase anterior a assintomática (Wersom et al., 2013).

Os NAb são potencialmente eficazes na prevenção da infecção por viriões do HIV, contudo são pouco eficientes no bloqueio da transmissão entre células (Lackner et al., 2012). Além dos NAb, são detetados uma variedade de anticorpos face ao HIV p24 Gag,

gp 120 Env, Vpu, Vpr, Nef e Tat. Estes Acs possuem a capacidade de se ligarem a linfócitos NK (Natural Killer Cell) e a monócitos mediando a morte de células infetadas que expressam gp120 e Env na sua superfície, conseqüentemente auxiliam na eliminação de células infetadas (McMichael et al., 2010).

Estudos destacaram a importância dos Acs para p17/Matrix, na medida em que a sua presença está relacionada com uma progressão lenta para a SIDA. Os níveis de anticorpos anti-p17 demonstraram ser um marcador serológico mais efetivo na progressão da doença, comparativamente com os níveis de anticorpos anti-p24 de Gag (Fiorentini, Giagulli, Caccuri, Magiera, & Caruso, 2010).

2.2.3. Fase de SIDA

A SIDA é o estágio mais avançado da infeção pelo HIV, caracteriza-se por uma acentuada diminuição das células TCD4+, sendo a sua contagem inferior a 200 células/ μ l (Lackner et al., 2012). Este estágio define-se por uma imunossupressão profunda com perda de linfócitos T citotóxicos (TCD8+) e NAbs específicos para o HIV. Devido a depleção de células TCD4+, as células TCD8+ e os monócitos representam a maioria das células mononucleares circulantes nomeadamente ao nível dos tecidos linfáticos (Kasper; et al., 2014)(Figura 4).

Nos indivíduos infetados com HIV e que não usufruam de terapêutica antirretroviral combinada (TARVc), estima-se que o tempo médio desde a infeção inicial até a progressão é de aproximadamente 10 a 15 anos (Lackner et al., 2012).

A imunidade mediada por células T é altamente comprometida. Conseqüentemente, é comum surgirem complicações clínicas, tais como: infeções por diferentes agentes patogénicos como *Pneumocystis*, *Jirovecci*, micobactérias atípicas, *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus*, *Streptococcus pneumoniae* e citomegalovirus. É igualmente comum a ocorrência de neoplasias malignas associadas a agentes patogénicos virais, nomeadamente o linfoma não Hodgkin, linfoma de Burkitt e o sarcoma de Kaposi (Barroso et al., 2014; Kasper; et al., 2014).

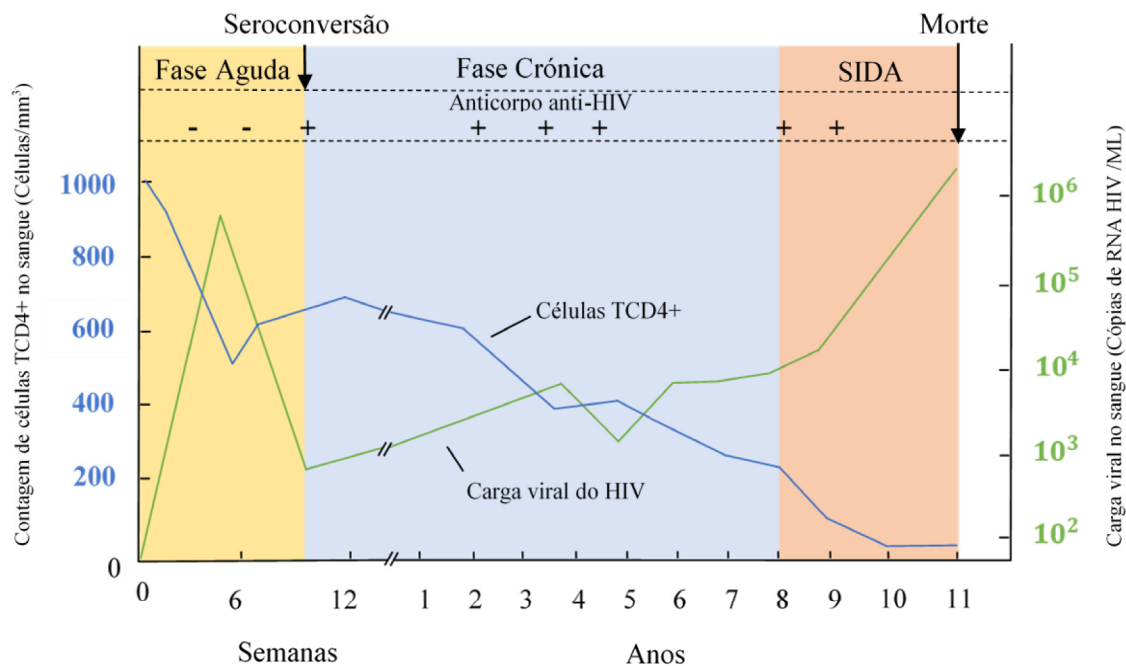


Figura 4: História natural da Infecção por HIV. Adaptado de A.Fauci et al. (1996)

2.3. Antirretrovirais e terapêutica existente

O tratamento etiológico da infecção pelo vírus HIV teve início há 20 anos atrás, com a descoberta da Zidovudina (AZT), um nucleósido inibidor da transcriptase reversa (NITR) (Lopes et al., 2008). Nos últimos anos, assistiu-se ao desenvolvimento acelerado de novas terapêuticas para o tratamento da infecção HIV/SIDA. Atualmente existe uma diversidade de antirretrovirais, que se encontram agrupados de acordo com o seu mecanismo de ação e perfil de resistência, podendo atuar ao nível da entrada viral, da transcriptase reversa, das enzimas protease ou integrase (Arts & Hazuda, 2012; Vasconcelos & Oliveira, 2016)(Tabela 1).

A diversidade de antirretrovirais proporcionou um progresso substancial no tratamento e prevenção da infecção pelo HIV-1, passando-se a adotar a terapêutica antirretroviral combinada (TARVc) (World Health Organization, 2015).

Os regimes TARVc habitualmente combinam 3 fármacos diferentes. A combinação inicial de ARV deve incluir dois nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NITR) e um inibidor da integrase (II) ou dois nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NITR) e um não-nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa (NNITR). Porém, em casos mais específicos, por complexidade ou particularidade da situação clínica, pode-se optar por dois nucleósidos inibidores da transcriptase reversa

(NITR) e um inibidor da protease (IP) potenciado (Vasconcelos & Oliveira, 2016)(Tabela 2). Estas combinações provaram ser significativamente eficazes no prolongamento da expectativa de vida dos indivíduos infetados, uma vez que a suas ações terapêuticas combinadas permitem impedir a replicação do vírus e restabelecer a contagem de células T CD4+ a níveis perto dos de referência, permitindo assim a redução da morbidade e mortalidade causada pelo retrovírus (World Health Organization, 2015).

O estudo HPTN 052, que envolveu casais heterossexuais serodiscordantes, confirmou uma redução de 96% do número de transmissões de HIV aos parceiros seronegativos pelos participantes infetados que receberam TARV logo que tiveram conhecimento de que eram seropositivos (Bavinton et al., 2015; Cohen, McCauley, & Gamble, 2014).

As recomendações mais recentes, sugerem que a TARVc deve ser iniciada em todos os indivíduos infetados pelo HIV com viremia detetável, independentemente da contagem de células CD4+ (World Health Organization, 2015). A supressão viral é alcançada pelos ART quando a carga viral é inferior ao nível de deteção dos ensaios disponíveis, que é geralmente inferior a 50 cópias por ml de sangue (World Health Organization, 2015).

Contudo, apesar das associações de ARV demonstrarem ser mais seguras e toleráveis, possuem algumas limitações significativas. Por exemplo, do ponto vista imunológico, a atuação farmacológica induz a formação de variantes virais resistentes à terapêutica (Loutfy & Walmsley, 2002). Além disso, a TARVc não tem a capacidade de erradicar ou reduzir o número de células já infetadas, uma vez que os vírus persistem em vários tipos de células, chamados reservatórios virais e compartimentos anatómicos (Svicher, Ceccherini-Silberstein, Antinori, Aquaro, & Perno, 2014). Para além, que a utilização de TARVc a longo prazo, esta associada a várias perturbações cardiometabólicas, endócrinas, renais e ósseas (Kruger & Nell, 2017).

A evolução da TARV possibilitou a sua utilização, em indivíduos após uma exposição de risco de infeção pelo HIV (profilaxia pós-exposição), em indivíduos seropositivos que necessitam de tratamento e ainda em indivíduos seronegativos antes de exposição de risco (profilaxia de pré-exposição) (World Health Organization, 2015).

Um estudo realizado no Quênia e no Uganda conclui que a utilização integrada de ARV para tratamento e para profilaxia, reduzia em 96% a transmissão de HIV em casais serodiscordantes (Morton et al., 2017).

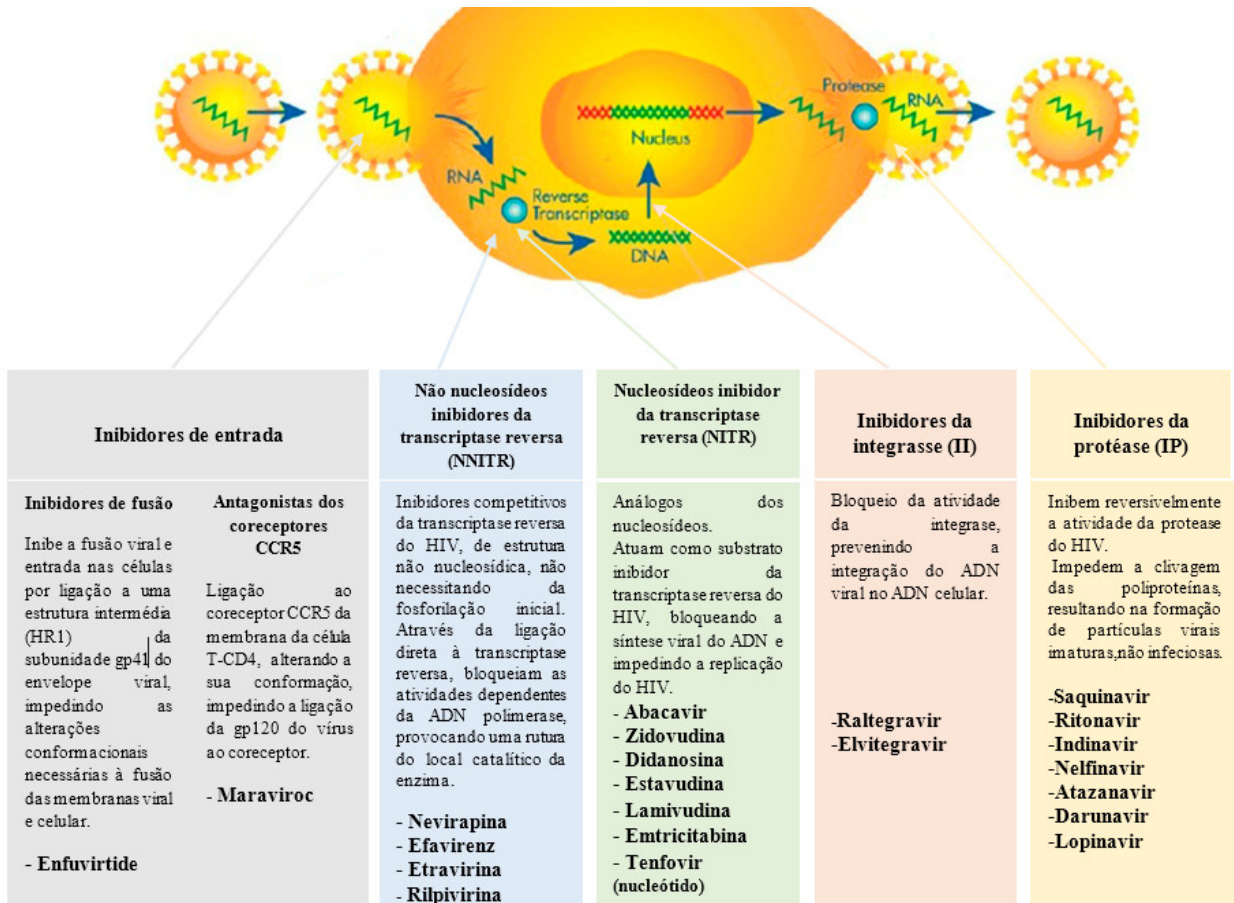


Figura 5: Mecanismo de ação dos antirretrovirais. Adaptado de Arts & Hazuda (2012)

-A combinação inicial de ARV deve incluir um **inibidor da integrase (II)** ou um **análogo não nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa (NNITR)**.

-Os **inibidores da protease potenciados (IP/r)** estão recomendados para os doentes intolerantes, com contraindicações para a prescrição dos II ou NNITR ou para aqueles em que, pela complexidade ou particularidade da situação clínica, constituem uma opção terapêutica mais adequada.

A		B	Observações
Preferencial	Alternativo	Preferencial	
II		N(t)ITR	
DTG		TDF/FTC	TDF/FTC existe coformulado em comprimido único.
RAL		ABC/3TC	ABC/3TC existe coformulado em comprimido único.
EVG/c		TDF/FTC	EVG/c/TDF/FTC só disponível coformulado em comprimido único.
NNITR		N(t)ITR	
RPV	EFV	TDF/FTC	DTG/ABC/3TC existe coformulado em comprimido único.
		ABC/3TC	
IP/r		N(t)ITR	RPV/TDF/FTC existe coformulado em comprimido único.
	DRV/r	TDF/FTC	EFV/TDF/FTC existe coformulado em comprimido único.
	ATV/r	ABC/3TC	

Tabela 2: Início da terapêutica antirretroviral combinada (TARVc) recomendado em doentes adultos e adolescentes com infecção crónica por HIV-1. Adaptado das recomendações portuguesas para o tratamento da infecção HIV-1 (2016)

3. Profilaxia de pré-exposição (PrEP) na infeção por HIV-1

3.1. Objetivo e estratégias existentes

A profilaxia de pré-exposição contra o vírus da imunodeficiência humana consiste numa estratégia de prevenção, em que o indivíduo em risco é alvo de uma terapêutica preventiva antes da exposição ao agente responsável pela patologia. Por conseguinte, entende-se por PrEP todas as abordagens preventivas que visam a redução da probabilidade de transmissão do vírus a indivíduos seronegativos, destacando-se: o uso do preservativo masculino/feminino, circuncisão masculina, vacinação profilática, utilização de microbicidas rectais/vaginais e a administração de antirretrovirais orais (Kokolo, Fergusson, & Cameron, 2011; Yogesh S. Marfatia, Sheethal K. Jose, Reema R. Baxi, 2017).

- Preservativo

A utilização regular e consistente do preservativo foi a primeira medida preconizada que evidenciou resultados eficazes no combate epidemiológico do HIV, bem como noutras doenças sexualmente transmissíveis (DST), a um custo-benefício favorável (Morton et al., 2017). O preservativo impede o contacto direto entre o órgão genital do portador do preservativo e a mucosa e secreção genital de respetivo parceiro sexual, deste modo, é atribuída uma maior proteção para DST através de secreções genitais. Um menor grau de proteção é atribuído para doenças derivadas de contacto pele a pele, como as úlceras genitais ou o vírus do papiloma humano (VPH), uma vez que estas infeções também podem ser transmitidas por áreas que o preservativo não cobre (Marfatia, Pandya, & Mehta, 2015).

Porém, esta medida preventiva demonstrou ser bastante efetiva quando utilizada de forma consistente e correta, estima-se que confere um nível de proteção contra a transmissão de HIV quantificado entre 86 a 96% (H. Liu et al., 2014). Entre casais serodiscordantes, o risco anual de transmissão do HIV pode ser reduzido de 20-25% para 3-7% (Campos Hallal & Carlos Raxach, 2015).

Mas a aceitabilidade do preservativo nem sempre é a esperada. Esta adversidade surge associada a questões de género, relações de poder, diminuição de prazer, falta de confiança e a necessidade de maior intimidade uma vez que a prática sexual sem preservativo pode simbolizar uma prova de amor (Campos Hallal & Carlos Raxach, 2015; McMahon et al., 2014). Desta forma, o uso do preservativo é muitas vezes substituído

pela hierarquização de risco, com a opção de práticas desprotegidas mas efetivamente de “menor risco”, como a: redução da atividade sexual, a prática de relações sexuais não penetrativas recorrendo ao sexo oral, a redução das práticas anais recetivas, uma vez que traduzem um maior risco comparativamente com as práticas anais insertivas e recorrência a prática do coito interrompido (Campos Hallal & Carlos Raxach, 2015).

- Circuncisão Masculina

A circuncisão masculina (CM) consiste na remoção cirúrgica total ou parcial do prepúcio do pênis. Esta prática pode ser executada por motivos culturais, religiosos ou como indicação médica (Eyer-silva & Wa, 2003).

A CM diminui o risco de infecção masculina por HIV, uma vez que permite a diminuição de úlceras genitais e lesões na mucosa do prepúcio, possíveis vias de entrada do vírus. O prepúcio masculino cria uma cavidade quente e húmida que proporciona um ambiente favorável ao desenvolvimento de espécies bacterianas, virais e anaeróbias (não necessitam de oxigénio para a sua sobrevivência) possuindo em simultâneo a agravante de conter elevada densidade de células dendríticas (células de Langerhans), células T CD4+ e T CD8+, que são células-alvo do HIV (C. M. Liu et al., 2017).

Em homens não circuncidados, o prepúcio retrai durante o ato sexual, promovendo assim uma maior exposição da mucosa aos fluidos vaginais e cervicais, que podem mais facilmente penetrar e levar à infecção. Porém nos indivíduos circuncidados este tecido altamente vascularizado é removido e substituído por tecido cicatrizado (Tobian, Kacker, & Quinn, 2014).

Vários estudos têm demonstrado uma prevalência inferior da infecção pelo HIV nos homens circuncidados (Tobian et al., 2014). Em 2007, após uma consulta internacional, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Conjunto das Nações Unidas sobre o HIV/SIDA (UNAIDS), anuncia que a circuncisão praticada por profissionais de saúde qualificados deve ser considerada uma nova estratégia significativa para a prevenção da transmissão heterossexual do HIV da mulher para o homem, uma vez que provou reduzir o risco de infecção pelo vírus em cerca de 60% (Maffioli, 2017). Contudo a CM não protege completamente contra o HIV. Os homens circuncidados correm sempre o risco de contrair a infecção pelo HIV e, quando seropositivos, de transmitir o vírus a seus parceiros sexuais. (Tobian et al., 2014).

Uma vez que a eficácia foi bem estabelecida e que os seus custos associados demonstraram ser relativamente reduzidos, a circuncisão passou a ser uma estratégia na

prevenção da transmissão do HIV , com especial foco nos países com elevadas taxas de infeção pelo o vírus e com recursos económicos muito reduzidos, como é o caso da África subsariana (*UNAIDS Report on the global AIDS epidemic | 2012, 2012*).

Estima-se que circuncisar 80% dos homens adultos não circuncidados em países com elevada prevalência de HIV, possibilite a redução de 1 em 5 novas infeções por HIV até ao ano 2025 (Rosario & Kasabwala, 2015).

No entanto, apesar da CM ter um grande efeito protetor, o mesmo pode ser atenuado, devido a alterações no comportamento associadas a consciencialização de diminuição de risco permitida pela CM, tais como diminuição do uso do preservativo, aumento do número de parceiros sexuais, diminuição da idade da iniciação sexual ou outros comportamentos de risco (Rosario & Kasabwala, 2015).

Contudo, apesar deste método ter sido considerado uma das melhores intervenções na prevenção da infeção masculina por HIV, este não demonstrou a mesma eficácia na prevenção da transmissão do HIV às parceiras femininas (Lei et al., 2015). Porém, acredita-se que esta medida preventiva levará a benefícios indiretos para as mulheres, devido à diminuição da prevalência do retrovírus entre os seus parceiros masculinos (Peter et al., 2016).

- Microbicidas

Os microbicidas de uso tópico são outra estratégia profilática na prevenção do HIV. Estes são produtos de autoaplicação, antes ou após o ato sexual. Podem ser introduzidos na mucosa vaginal ou retal, apresentando-se sob várias formas farmacêuticas (nomeadamente géis, cápsulas, comprimidos, filmes ou anéis intravaginais). Estes contêm um princípio ativo que reduz ou bloqueia a transmissão de doenças sexualmente transmissíveis, incluindo o HIV (Ruiz-Caro, Notario-Pérez, & Fernando Veiga-Ochoa, 2017).

Podemos distinguir os microbicidas de acordo com o seu mecanismo de ação. Entre eles, destacam-se duas classes de microbicidas, consoante a sua associação ou não a antirretrovirais. Por um lado, temos os microbicidas sem antirretrovirais, dos quais são exemplos as suspensões, os acidificantes e os anticorpos monoclonais neutralizantes. Estes inibem a transmissão viral por ação direta (inativação por moléculas surfactantes e/ou anticorpos monoclonais) ou por diminuição do pH vaginal (por ação de acidificantes) (Cottrell & Kashuba, 2014). Por outro lado, temos os microbicidas com antirretrovirais, que impedem a internalização do vírus nos linfócitos TCD4+ (no caso de inibidores de

entrada) ou a replicação viral (no caso dos inibidores da transcriptase reversa) (Ruiz-Caro et al., 2017).

Apesar da fácil aplicação vaginal e do baixo custo de fabrico, os estudos existentes demonstram que os géis vaginais não se revelam a opção farmacológica mais eficaz, visto não permitirem a libertação prolongada da substância farmacológica (Ruiz-Caro et al., 2017). Para além disso, a sua estabilidade é posta em causa pelas condições de conservação exigentes (Abdulai et al., 2012). Os tensioativos (que atuam como viricidas, reduzindo a tensão superficial do microrganismo, culminando a sua morte antes do contato com a mucosa vaginal) também demonstraram o seu fracasso, pela sua ineficácia e por aumentarem a incidência de lesões genitais (Wilkinson D1, Tholandi M, Ramjee G, 2002).

Após o fracasso dos surfactantes, a indústria farmacêutica viu-se obrigada a procurar novas estratégias: o foco mudou para substâncias cujo mecanismo de ação passaria por inibir a entrada do vírus. Assim surge o *Carraguard*, um gel utilizado antes do ato sexual, que, recentemente, se comprovou ineficaz na análise primária do ensaio na fase III do estudo (Cottrell & Kashuba, 2014). Mas o *Carraguard* não terá sido a única tentativa fracassada: o *Buffen Gel*, que funcionava com um tampão, mantendo a acidez vaginal na presença de sémen ejaculado, terá igualmente falhado na demonstração de eficácia (Ruiz-Caro et al., 2017). Já o *Pro2000* um polianião capaz de interagir com as cargas positivas da gp120 do involucro do HIV bloqueando a entrada viral na célula, demonstrou eficácia na fase I, tendo posteriormente falhado na fase II e III (Abdool et al., 2011).

O fracasso destas diferentes formulações terá estimulado uma mudança na investigação farmacêutica, mudando o seu foco para o desenvolvimento de compostos mais específicos, atuando sobre as interações entre o vírus e a célula hospedeira. Neste contexto, surge um microbicida cuja substância ativa é o Tenofovir, um nucleósido inibidor da transcriptase reversa (NITR), que foi o primeiro fármaco da classe dos antirretrovirais a demonstrar atividade contra o HIV, sob a formulação microbicida : no estudo CAPRISA 004, ensaio clínico de fase II, composto por 889 mulheres sul-africanas não infetadas participantes, provou-se a associação entre a utilização de Tenofovir e a redução da taxa de infeção em cerca de 39% (Abdool et al., 2010). Contudo a eficácia foi superior nos casos com maior adesão, uma vez que conferia 59% de proteção para mulheres com uma taxa de adesão superior a oitenta por cento.

Contrariamente, o estudo VOICE provou a ineficácia do gel TDF 1%, testando-o

em mulheres africanas. Posteriormente, as conclusões do estudo terão sido revogadas, devido à baixa adesão ao tratamento por parte da amostra (Nutan, 2013).

Vários ensaios clínicos identificaram variáveis que influenciam a eficácia do Tenofovir, das quais se destacam: a adesão à mucosa e ao próprio microbicida, o tempo decorrido desde a aplicação do TDF e a própria imunidade inata do indivíduo (Kashuba et al., 2015; Straten, Damme, Haberer, & Bangsberg, 2012).

Relembrando que apenas os microbicidas com Tenofovir como substância ativa demonstraram eficácia e tendo em conta os estudos anteriormente referidos, a indústria farmacêutica procurou desenvolver novas formulações mais eficazes que o gel Tenofovir 1%. Surge, assim, o anel vaginal com Tenofovir Disoproxil Fumarato (Ruiz-Caro et al., 2017). O anel vaginal apresentava uma alternativa aos microbicidas, uma vez que confere igualmente proteção contra o HIV e permite uma maior adesão, pois exige uma aplicação menos frequente para obter a eficácia necessária para evitar a transmissão (Ruiz-Caro et al., 2017). Foi testada a eficácia do TDF, na forma de anel vaginal, em espécies primatas, concluindo-se que este seria eficaz, mesmo em contexto de exposição repetida ao vírus. Durante estes estudos, os níveis de TDF nos tecidos vaginais permaneceram constantes, não se registando efeitos adversos significativos (Walker, Kublin, & Zunt, 2009). Após estas duas etapas, deu-se início aos ensaios clínicos, tendo os resultados do ensaio fase I sido recentemente publicados, comprovando a eficácia e segurança do anel com TDF (M. J. Keller et al., 2016).

A associação dos anéis vaginais a outras substâncias farmacológicas antivirais foi igualmente testada. Exemplo disso será o caso do anel vaginal com Maraviroc (MVC), um antagonista do recetor CCR5: num estudo com primatas, concluiu-se que esta formulação poderia atingir, em 50% dos casos, uma concentração no fluido vaginal acima da concentração inibitória (Malcolm et al., 2012).

Posteriormente, surge o anel Dapivirina (DPV), um não nucleósido inibidor da transcriptase reversa (NNITR), uma formulação que rapidamente demonstrou o seu sucesso na proteção contra HIV sexualmente transmissível (Govender et al., 2016). Foram desenvolvidos anéis vaginais capazes de libertar DPV de forma sustentada durante 30 dias e foram efetuados os respetivos ensaios de segurança, comprovando a sua segurança e boa tolerância. Este sucesso justificou a submissão destes anéis a dois ensaios fase II: o ASPIRE e o THE RING, os quais obtiveram a mesma conclusão: o estudo ASPIRE revelou uma redução de infecção por HIV em cerca de 27% a 37%, enquanto que o THE RING revelou uma redução do risco de infecção em cerca de 31% (Govender et al.,

2016). Ambos os estudos relataram que a eficácia aumentava em mulheres com idades superiores a 21 anos, algo explicado por diversos fatores que influenciam a eficácia farmacológica, como: a fisiologia do trato vaginal, a maior adesão ao anel e alterações da frequência do ato sexual. No decorrer de ambos os estudos, não se registaram efeitos adversos significativos nem desenvolvimento de resistências (Govender et al., 2016). Este tipo de formulações foi globalmente aceite, devido à sua eficácia e libertação prolongada, concedendo proteção por vários dias.

Recentemente, verifica-se um crescente interesse nos microbicidas sob a forma de filmes vaginais. Agora desenvolvidos com recurso a antirretrovirais (NITR, NNITR), estes revelaram, em ensaios de fase I, ser seguros e atingir concentrações teciduais necessárias para bloquear a atividade do HIV. Contudo, são necessários estudos adicionais para avaliar a efetividade destas formulações (Grammen et al., 2014).

Para além dos filmes vaginais, a indústria farmacêutica deposita agora grande interesse nas promissoras nanopartículas, altamente versáteis, como estratégia de libertação de microbicidas: dada a sua dimensão, serão capazes de se incorporar em células, libertando o fármaco diretamente para o citoplasma. Para além disso, a sua grande área de superfície permite melhorar a dissolução e absorção farmacológica, permitindo a ligação a novos alvos específicos (através de ligações polivalentes). Assim, as nanopartículas poderão exibir atividade inibitória direta do HIV ou poderão servir como veículo para entregar o fármaco (das Neves, Nunes, Rodrigues, 2016).

Dito isto, apesar do interesse no estudo das nanopartículas, o custo associado parece ter gerado um entrave na investigação. Apesar da escassez de nanomicrobicidas para prevenção do HIV, prevê-se que, nos próximos anos, se assista a um incremento na pesquisa de nanopartículas destinadas a este fim, uma vez que estas fornecem uma estratégia para direcionar e controlar os fármacos ao nível vaginal.

Concluindo, apesar do longo caminho que ainda existe a percorrer, os microbicidas são uma promessa na prevenção da transmissão sexual do HIV, com especial destaque para as formulações com inibidores da transcriptase reversa (como o gel TFV 1% ou anéis vaginais DPV), que apresentam os melhores resultados até à data, estando em fases de desenvolvimento mais avançadas.

- Profilaxia com antirretrovirais orais

Por último, como promissora abordagem de prevenção biomédica para controlo epidémico de HIV, surge a PrEP oral diária. Esta consiste em medicar diariamente indivíduos HIV-negativos com antirretrovirais de toma oral, permitindo a prevenção primária (prática de ações que previnem a manifestação de uma doença) de HIV-1 (World Health Organization, 2015).

Para realização de PrEP oral, está indicada a combinação de dois antirretrovirais (ambos inibidores da transcriptase reversa), tenofovir e emtricitabina (TDF/FTC 300/200mg), (Truvada®, Gilead Sciences, Inc.), que atuam, com alta potência, no início do ciclo de vida do HIV, impedindo a infeção pelo retrovírus (McMahon et al., 2014). Para além disso, são de fácil administração, contando com a simples posologia de 1 comprimido por dia. Contudo, para que esta estratégia revele efetividade, ressalva-se fulcral a correta adesão à profilaxia. Com uma correta e sustentada adesão, a combinação FTC/TDF ,sob um regime diário, ter-se-á mostrado eficaz na prevenção da transmissão HIV em 90-100% dos casos, sendo que a literatura defende que um nível de prevenção excelente é atingido contra a infeção pelo HIV através do sexo anal, com pelo menos, 4 tomas semanais do composto farmacológico previamente referido (Elion & Coleman, 2016; McMahon et al., 2014). Porém ainda não existe dados suficientes para recomendar a PrEP intermitente (Günthard et al., 2016). A redução do risco mais efetiva parece estar demonstrada para a relação sexual anal, em comparação com a relação sexual vaginal, tendo sido detetadas concentrações farmacológicas superiores no tecido retal comparativamente com o vaginal (Spinner et al., 2016).

Até 2016, os Estados Unidos da América eram o único país com aprovação da PrEP oral, sendo o Truvada o único medicamento aprovado, em 2012, pela Food and Drugs Administration (FDA) (C. A. Hankins & Dybul, 2013). Contudo, o debate relativo a esta estratégia preventiva já teria chegado a vários países, onde existem, neste momento, princípios regulamentares ativos (Elion & Coleman, 2016).

Vários ensaios clínicos de fase 3 demonstraram a eficácia da PrEP para prevenção primária do HIV, contudo antes da iniciação deste método preventivo é necessário excluir o diagnóstico prévio da infeção pelo HIV, uma vez que a introdução da PrEP em indivíduos previamente infetados pode levar à seleção de estirpes resistentes (McMahon et al., 2014).

Em 2014, o Centro de Controlo e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) lançou novas diretrizes para a implementação da PrEP na prática clínica. Nestas

diretrizes estão listados os grupos que devem ser priorizados para implementação da PrEP: utilizadores de drogas injetáveis (UDI), homens que fazem sexo com homens (HSH) e parceiros HIV-negativos em casais heterossexuais serodiscordantes (Centers for Disease Control and Prevention, 2014; McMahon et al., 2014). Ainda em 2014, a Organização Mundial de Saúde (OMS), após a publicação dos primeiros estudos que evidenciavam uma redução de cerca de 90% das infeções por HIV, na base de uma excelente adesão terapêutica, recomendou o uso de PrEP como parte de um pacote abrangente de precauções universais que reduz a exposição do indivíduos ao risco (World Health Organization, 2015).

Contudo apesar dos vários estudos comprovarem a eficácia da PrEP oral no controlo epidémico do HIV, poucas pessoas terão usufruído da PrEP, o que poderá resultar provavelmente de vários fatores, tais como: uma baixa sensibilização para a temática da PrEP; a incerteza sobre a adesão em ambientes do "mundo real"; falta de conhecimento e treino por parte dos profissionais de saúde; dados limitados sobre potenciais efeitos adversos resultantes do uso prolongado de tenofovir–emtricitabina; elevados custos dos medicamentos PrEP e estigmatização social dos utilizadores de PrEP (Krakower & Mayer, 2015).

Atualmente, vários estudos estão em curso, procurando soluções que permitam reduzir custos e possivelmente melhorar a adesão à terapêutica entre pessoas com comportamentos episódicos de risco, investigando se, por exemplo, o TDF-FTC oral é eficaz quando usado em esquemas posológicos não diários. Um destes estudos, o IPERGAY, já veio revelar novo insight sobre esta temática: em indivíduos apenas submetidos à medicação antes e após à exposição de risco, observou-se uma redução mantida do risco de aquisição do HIV em cerca de 86%, mesmo com a utilização de um menor número de comprimidos por mês (Krakower & Mayer, 2015). No entanto estes dados ainda só foram confirmados em indivíduos do sexo masculino e não podem ser extrapolados para ambos os sexos uma vez que não existem estudos que comprovem o mesmo para o sexo oposto, para além que, estudos revelam que o tecido retal e vaginal não atingem as mesmas concentrações de fármaco (Spinner et al., 2016).

Por fim é necessário ter ainda em consideração o facto de que a PrEP protege os indivíduos seronegativos, somente do vírus HIV, sendo por isso necessário ter precauções adicionais relativamente a outras infeções sexualmente transmissíveis (IST) (World Health Organization, 2015).

3.2. A eficácia da PrEP utilizando antirretrovirais de administração oral

3.2.1. Eficácia da PrEP na prevenção da transmissão entre HSH

Em 2015, os homossexuais e outros homens que fazem sexo com homens representavam 12% das novas infeções a nível Mundial (unaids, 2016). Esta elevada contribuição no surgimento de novas infeções deve-se em muito às várias práticas de risco executadas, nomeadamente a lavagem rectal, que aumenta a possibilidade de contrair o vírus (entre outros agentes patogénicos), dado o enema resultar numa perda de epitélio da superfície na mucosa rectal. Esta prática é bastante comum, principalmente em indivíduos que praticam sexo anal recetivo sem utilização de preservativo (Carballo-diéguez et al., 2010). Constatou-se, ainda, a agravante que o risco de contrair uma infeção pelo vírus HIV, através de práticas de sexo anal desprotegido é sensivelmente 20 vezes superior comparativamente com as práticas de sexo vaginal desprotegido, dado a parede rectal ser mais vascularizada e ter menor espessura que a parede vaginal (Goodreau & Golden, 2007). Deste modo, vários estudos proporcionaram avanços significativos no progresso dos esforços para facultar opções efetivas de prevenção do HIV para homens que fazem sexo com homens, nomeadamente a aprovação da efetividade da PrEP.

O estudo *iPREX* “Preexposure Prophylaxis Initiative” foi o primeiro teste a avaliar a eficácia e segurança da toma diária única de FTC-TDF como prevenção na aquisição de HIV em homens e mulheres transexuais que tenham atividade sexual com outros homens. O *iPrEx* consistiu num ensaio randomizado de fase 3 conduzido no Equador, África do Sul, Brasil, Peru, Tailândia e Estados Unidos. Os participantes foram aleatoriamente selecionados para receber uma dose oral diária de TDF/FTC ou placebo. De forma a monitorizar, todos os meses os indivíduos eram alvos de uma entrevista onde eram submetidos: a um teste de diagnóstico para o HIV; e aconselhamento para incentivar a redução dos comportamentos de risco, nomeadamente distribuição de outros métodos preventivos (por exemplo, preservativos). Para além disso, era analisado o grau de adesão à PrEP, através da contagem dos comprimidos (Buchbinder et al., 2014; Spinner et al., 2016). Em 2010, os resultados do estudo são tornados públicos, demonstrando que, nos indivíduos que faziam o regime TDF/FTC, existia uma redução de 44% no risco de aquisição do HIV (Jenness et al., 2016). Porém a eficácia também foi avaliada numa relação direta com a adesão, desta forma no grupo de indivíduos em que a adesão foi $\geq 50\%$ foi demonstrada uma redução de risco em 50% enquanto que a redução de risco foi de 73% no grupo de indivíduos em que a adesão foi de $\geq 90\%$ (Buchbinder et al., 2014).

O grau de adesão foi avaliado recorrendo ao auto relato e à contagem de comprimidos. No entanto, para uma avaliação fidedigna da eficácia tendo por base a real adesão, foi avaliada a concentração do fármaco ao nível intracelular e plasmático. Desta forma, verificou-se, nestes indivíduos, uma redução do risco de infecção por HIV de 92% (Jenness et al., 2016).

Conduzido pela Agência Nacional Francesa de Pesquisa sobre AIDS (ANRS), o estudo IPERGAY destacou-se, recrutando cerca de 400 HSH em França e no Canadá. Teve como objetivo avaliar a eficácia da PrEP oral, mas, desta vez, sob regime intermitente ao invés de um regime diário. A PrEP foi prescrita da seguinte forma: apenas duas pilulas no intervalo 2h a 24h antes do ato sexual e outros dois 24h e 48h pós relação sexual. O Comité para a Monitorização e Segurança dos Dados do ensaio clínico IPERGAY analisou as informações obtidas pelo estudo e deparou-se com uma redução “muito significativa”, cerca de 86%, no risco de novas infeções pelo HIV, no grupo de participantes sob TDF/FTC como PrEP, quando comparado com o grupo-controlo que recorria a um placebo na medicação (unaids, 2016; (Sagaon-Teyssier et al., 2016).

No Reino Unido, de acordo com os dados coletados de clínicas de saúde sexual, os homossexuais e outros HSH são a população com maior probabilidade de adquirir HIV. Em 2012, foram responsáveis por cerca de 51% das novas infeções (Dolling et al., 2016; UNAIDS, 2016). Deste modo, surge o estudo PROUD, que tinha como objetivo simular a introdução da PrEP no sistema Nacional de Saúde do Reino Unido, isto só poderia ser interpretado num contexto em que não houvesse controlo de placebo e a PrEP oral fosse disponibilizada de forma realista. Assim sendo, os participantes foram inicialmente aleatorizados em dois grupos – um dos grupos utilizou PrEP oral sob um regime contínuo (diário) desde o começo do estudo e o outro seria suposto utilizar a PrEP sob o mesmo regime após 12 meses de seu início. Mas o comité de monitorização dos dados concluiu que a efetividade demonstrada pelo estudo excedia o limiar estabelecido para a sua continuidade, tendo o risco de infeção diminuído em 86%. Perante tal sucesso, foi indicado aos investigadores que passassem a oferecer a PrEP diariamente a todos os participantes (Dolling et al., 2016); unaids, 2016).

Apesar do sucesso da PrEP oral, pesquisas de uma grande rede online de HSH, nos Estados Unidos, revelaram que, no início de 2011 apenas 1% dos HSH usufruiu da PrEP, subindo para 3% no início de 2014. Procuraram-se explicações plausíveis que tivessem relacionadas com este facto tendo sido identificados problemáticas como a consciência limitada da comunidade: apenas um quarto dos HSH conheciam a PrEP oral.

Esta pesquisa também descobriu que a discriminação por este grupo constituía um entrave à adesão a esta medida preventiva, pois os HSH não se sentiam confortáveis em revelar a sua sexualidade, mesmo que existisse interesse em aderir a PrEP (Krakower & Mayer, 2015).

Em 2012, um estudo divulgou que apenas 28,2% dos HSH australianos estavam dispostos a usar a PrEP. Atualmente, na Europa, as proporções de HSH dispostos a usar PrEP variam de 47,8% a 54,3% na Escócia, 57% em Portugal e 57,6% em Espanha. Nos Estados Unidos, onde ocorreu a maioria dos estudos, a disposição para usar a PrEP variou de 46,1% a 71% (Yi et al., 2017).

3.2.2. Eficácia da PrEP na prevenção da transmissão entre casais serodiscordantes

Os antirretrovirais, utilizados na TARV e PrEP, são potentes ferramentas de prevenção do HIV para casais serodiscordantes, em que um dos indivíduos é seropositivo. Com isto, a Organização Mundial de Saúde recomenda TARV para todos os adultos HIV-positivos e PrEP como parte da estratégia para prevenção da infecção por HIV em indivíduos com risco substancial, como indivíduos HIV-negativos em casais serodiscordantes (Morton et al., 2017; World Health Organization, 2015). A PrEP deverá ser oferecida ao parceiro não infetado pelo HIV, especialmente, antes e durante os primeiros 6 meses após o parceiro infetado iniciar a TARVc, momento em que a supressão viral é a esperada (Morton et al., 2017).

Entre Julho de 2008 e Novembro de 2010, realizou-se o “Partners PrEP Study” - um estudo de coorte observacional e multicêntrico realizado em 9 locais do Quênia e Uganda. Este procurou avaliar a eficácia e segurança do Tenofovir (TDF) e da terapêutica combinada Tenofovir e Emtricitabina (TDF/FTC) na diminuição do risco de transmissão do HIV em casais heterossexuais serodiscordantes (Baeten et al., 2012). Os critérios de inclusão determinavam que o parceiro positivo deveria ter carga viral indetetável- menor de 200 cópias/mL e que o casal não tivesse o hábito de utilizar sistematicamente preservativos no ato sexual. O objetivo primário era analisar a taxa de transmissão entre os parceiros, através de análises filogenéticas do vírus para todos os casais em que o parceiro seronegativo se converte a seropositivo (Baeten et al., 2012). Durante o estudo ocorreram 96 seroconversões, das quais 14 já teriam ocorrido antes do início do estudo. Assim sendo, foram considerados 82 casos de infecção por HIV-1 nos participantes seronegativos: 17 infeções ocorreram no grupo com TDF, 13 seroconversões no grupo a

administrar TDF/FTC e 52 casos no grupo com placebo, significando assim que, por comparação com o placebo, o TDF permitiu uma redução de 67% na incidência de HIV-1 e o TDF-FTC uma redução de 75% associado a um nível de adesão de 82% (Baeten et al., 2012).

Por sua vez o estudo TDF2 terá sido mais um ensaio que teve como objetivo avaliar a segurança e eficácia do TDF-FTC na redução da incidência de HIV. O estudo realizou-se em Francistown e Botswana, incluindo 1219 participantes heterossexuais: 611 fizeram profilaxia com TDF-FTC e 608 com placebo (Thigpen et al., 2012)

De acordo com os testemunhos dos participantes que receberam ARV, 81,4% recorreu ao preservativo no ato sexual e 2,6% teve relações sexuais anais. O grupo placebo relatou dados semelhantes: 79,2% usou preservativo e 2,6% teve relações sexuais anais. O estudo atribuiu ao TDF/FTC uma redução de 78% na incidência do HIV, associada a uma alta adesão. Esta taxa de eficácia foi quantificada restringindo apenas os participantes que relatavam uma toma diária de TDF/FTC durante pelo menos os últimos 30 dias, o que demonstrou, mais uma vez, que a eficácia da PrEP está diretamente relacionada com o nível de adesão (Thigpen et al., 2012).

Em África, cerca de metade das novas infeções por HIV são da responsabilidade dos casais serodiscordantes (Morton et al., 2017). Deste modo, são uma população prioritária para intervenções de prevenção. Uma análise profunda à adesão da PrEP em casais serodiscordantes em África verificou que a menor adesão à PrEP estava associada a idades mais jovens, ao uso intensivo de álcool e a sexo com parceiros externos (McMahon et al., 2014).

Dados indicam que existem cerca de 200 mil casais heterossexuais serodiscordantes nos EUA (McMahon et al., 2014). Evidências relatam que o uso consistente do preservativo é moderado a baixo (15%-50%) (McMahon et al., 2014). Consequentemente, a FDA, o CDC, a OMS e UNAIDS recomendam que os casais heterossexuais serodiscordantes sejam considerados um grupo prioritário, devendo ser priorizados os indivíduos seronegativos para o HIV cujo o parceiro não tenha atingindo a supressão viral (Centers for Disease Control and Prevention, 2014; Günthard et al., 2016; McMahon et al., 2014; World Health Organization, 2015). A aceitabilidade da PrEP, entre os parceiros seronegativos em casais serodiscordantes nos EUA, é em grande parte desconhecida. Todavia, apurou-se que a adesão é superior quando os parceiros seronegativos em casais serodiscordantes se apercebem que estão sujeitos a um maior risco de infeção (McMahon et al., 2014).

Em 2013, um inquérito efetuado aos médicos de doenças infecciosas nos EUA e Canadá, apurou que 63% dos médicos prescreveu a PrEP a indivíduos com o parceiro infetado e submetido a TARVc. Contudo, caso os indivíduos seropositivos não fossem sujeitos a TARV, a taxa de prescrição da PrEP teria sido efetivamente superior (90%).

A PrEP para além de oferecer prevenção primária aos casais serodiscordantes, possibilita a conceção segura entre casais. No período de pré-concepção, o uso do preservativo é necessariamente reduzido, acarretando um aumento do risco infeccioso. Assim, a PrEP permite atenuar este risco, compatibilizando a infecção por HIV com as perspetivas de formação de família. Vários estudos randomizados indicam que o uso da PrEP na pré-concepção por mulheres seronegativas não aumenta o risco do aborto, não provoca alterações congénitas, parto prematuro ou deficiências no crescimento fetal (Markey et al., 2015).

3.2.3. Eficácia da PrEP na prevenção da transmissão entre utilizadores de droga

Atualmente existem cerca de 12 milhões utilizadores de drogas injetáveis (UDIs), dos quais 1,6 milhões (14%) vivem com HIV (UNAIDS, 2016). Em 2015, representavam 8% das novas infeções a nível global (UNAIDS, 2016). A Europa Oriental, Ásia central e América são os países que contêm a maior percentagem de UDI com HIV. Na Ucrânia e na Rússia, a prevalência de HIV excede os 20%. As epidemias continuam a surgir noutros contextos, como a África subsaariana (Guise, Albers, & Strathdee, 2017).

Esta vulnerabilidade ao HIV é consequência da incapacidade de disponibilizar intervenções baseadas em evidências comprovadas para prevenir e tratar o HIV: terapias de substituição de opiáceos (TSO) como metadona e buprenorfina, programas de troca de seringas (PTS), tratamento e prevenções com antirretrovirais. Globalmente, as estimativas disponíveis sugerem que, por mês, apenas duas agulhas/seringas são distribuídas a cada UDI, 8% recebem OST e apenas 4% de UDI com HIV recebem terapia antirretroviral (Guise et al., 2017).

Recentemente, o CDC e a OMS recomendam a PrEP como uma excelente escolha para indivíduos utilizadores de drogas injetáveis, uma vez que esta pode efetivamente reduzir a transmissão do HIV quando introduzida num programa de prevenção combinado, inserido num contexto de ação vinculada aos direitos humanos, leis de apoio e prevenção à violência (Coleman & McLean, 2016).

Bangkok Tenofovir foi o primeiro estudo a demonstrar que a PrEP pode ser

efetiva na redução de novas infecções por HIV entre UDIs (Escudero, Lurie, Kerr, Howe, & Marshall, 2014; Martin et al., 2017). Entre 2005 e 2010, o estudo Bangkok Tenofovir inscreveu 2413 UDIs seronegativos para o HIV. Estes foram aleatoriamente selecionados para receber uma dose oral diária de Tenofovir ou de placebo, e foram posteriormente seguidos por um período máximo de 84 meses. De forma a garantir a adesão dos tratamentos, o estudo possibilitou aos indivíduos escolher se pretendiam optar por uma terapia observada diretamente (DOT) ou manter um diário do fármaco em estudo que seria posteriormente avaliado em visitas mensais. O ensaio atribuiu à PrEP uma redução de 48,9% no risco de aquisição de HIV, com uma adesão de 67%. Constatou-se que os indivíduos que tinham maior adesão ($\geq 97\%$) possuíam um maior nível de proteção. Desta forma restringiu-se a análise apenas aos participantes com níveis detetáveis de tenofovir, verificando-se um aumento da eficácia na redução da infecção de 49% para 83% (Martin et al., 2015).

Uma vez que a PrEP é uma modalidade dentro de uma grande variedade de outros métodos preventivos baseados em evidência, futuras pesquisas devem centrar-se no melhor plano que permita uma maior integração da PrEP em programas de prevenção de grandes dimensões. Poucas intervenções contra o HIV são realizadas de forma isolada, e é improvável que qualquer intervenção de forma isolada possa eliminar a epidemia mundialmente entre UDI (Escudero et al., 2014).

A OMS, UNAIDS e UNODOC definiram e aprovaram uma série de intervenções com o intuito de reduzir os danos, abordando e priorizando o HIV e as necessidades de saúde relativas aos UDIs. As principais intervenções incluem programas de troca de agulhas e seringas (PTS), terapia de substituição de opiáceos (OST), promoção do uso do preservativo, acesso facilitado a testes e tratamento para o HIV e outras infecções sexualmente transmissíveis, bem como intervenções de educação e comunicação: como leis de suporte, intervenções para abolir a discriminação e a violência, intervenções para melhorar a acessibilidade e aceitabilidade dos serviços de saúde aos UDIs (Escudero et al., 2014; World Health Organization, 2015). Esta coletânea de intervenções representa a lista formal de intervenções baseadas em evidência de "redução de estragos" sendo assim instruídas e apoiadas por organizações, governos internacionais, regionais e nacionais.

Apesar das várias intervenções recomendadas terem demonstrado uma redução do risco de infecção por HIV entre UDIs, a sua implementação permanece insatisfatória. Consequentemente, a epidemia do HIV continua a expandir-se neste grupo de risco (Escudero et al., 2014).

Muitos ensaios têm demonstrado excelente eficácia da PrEP para muitos grupos de risco. Contudo existem muitas questões quanto a viabilidade e implementação especialmente entre UDIs. Um dos grandes obstáculos à implementação de regimes da PrEP, bem como de outras práticas recomendadas, em comunidades que usam drogas prende-se com o fato de em certos países, esta prática constituir, por si só, um crime. Deste modo, os indivíduos são muitas vezes alvos de estigmatização, discriminação e conseqüentemente de violência (Guise et al., 2017). Em 2016, cerca de 78 países criminalizaram a posse ou uso de narcóticos; 10 países relataram que a posse de uma agulha ou seringa sem receita médica poderia ser usada como evidência de uso de drogas ou causa de prisão. Na Rússia, a OST é ilegal e há um acesso muito limitado a programas de troca de seringas (UNAIDS, 2016). Desta forma é evidente a existência de obstáculos à implementação de medidas preventivas no combate a epidemia do HIV, a começar pela inexistência de apoio governamental em certos contextos (Escudero et al., 2014).

O relatório da UNAIDS “*Do no harm: health, human rights and people who use drugs*”, demonstrou que ter leis e políticas que não punam os indivíduos usuários de drogas e, simultaneamente, promovam um aumento dos investimentos em programas e serviços de redução de danos, resultam: na diminuição de novas infecções pelo HIV, resultados satisfatórios em saúde, proporcionando, ainda, benefícios sociais mais amplos (UNAIDS, 2016).

Resumidamente, para ser alcançado o objetivo da prevenção do HIV, é primordial que todas as práticas de criminalização e marginalização sejam abolidas e punidas, é necessário que se consiga proporcionar um ambiente favorável, onde não exista qualquer tipo de receio por parte dos UDIs de se expressarem e que haja toda uma envolvente legislativa de apoio e defesa a este grupo. Na ausência destas condições, é praticamente inconcebível melhorar a saúde e a respetiva a qualidade de vida, uma vez que os serviços aprimorados podem ser ineficazmente utilizados, na medida em que os indivíduos permanecerão no anonimato por medo de serem punidos pela lei ou sofrerem de violência (Coleman & McLean, 2016). A solicitação para a PrEP pode exigir a divulgação de práticas, por vezes ilegais e arriscadas, e exposição dos indivíduos a comportamentos hostis, nomeadamente dos serviços de saúde. Nestas condições, os indivíduos que estão em risco substancial de exposição ao HIV e que poderiam beneficiar da PrEP não estão dispostos a usufruir da medida preventiva por medo de discriminação, invasão de privacidade, sanções criminais ou outras ameaças (Coleman & McLean, 2016).

Contudo apesar das várias oposições à prevenção do HIV nos UDIs, um estudo

na Ucrânia, revelou uma considerável aceitabilidade da PrEP em indivíduos usuários de droga. Os autores reuniram dados provenientes dos vários grupos de risco: UDIs, HSH, profissionais do sexo, casais serodiscordantes heterossexuais e mulheres jovens. A maioria (53,0%) dos UDIs afirmou que estariam "definitivamente" dispostas a usar, 32,6% respondeu que "provavelmente" estaria disposto a usar. Apesar dos resultados terem indicado que a maioria dos UDIs ucranianos, pertencentes à amostra, estariam dispostos a usar a PrEP, de todos os grupos de alto risco no estudo, eles tinham a maior proporção de participantes (6,8%) indicando que "definitivamente não" estaria disposta a usar a PrEP (Eisingerich et al., 2012). Neste estudo, os indivíduos que nunca tinham injetado drogas ou que atualmente não tinham esse tipo de prática apresentavam uma maior disposição para a utilização da PrEP (Eisingerich et al., 2012).

3.2.4. Eficácia da PrEP na prevenção da transmissão em Africana

Apesar das intervenções comportamentais, do aumento do diagnóstico do HIV, tratamento antirretroviral e circuncisão masculina, a epidemia de HIV continua a devastar a África subsaariana: já existem mais 25 milhões de pessoas infectadas (Parikh & Mellors, 2016). Em 2014 houve 2 milhões de novas infecções, sendo que cerca de 70% ocorreram em África (Liao, Xu, Torrey, Road, & Jolla, 2015; UNAIDS, 2016).

Perante esta situação, é necessário implementar estratégias mais eficazes, baseadas em evidência, para a prevenção do HIV, como é o caso da PrEP oral (Fonner et al., 2016). Este método de prevenção é essencial, especialmente se for direcionado para as populações de risco (incidência de HIV \geq 2% ano) (Günthard et al., 2016). Para tal, será necessário identificar os indivíduos que se enquadram nestes grupos, e direcioná-los para programas de prevenção onde a PrEP é distribuída gratuitamente (Marrazzo et al., 2015).

Vários países africanos já aprovaram diretrizes para a PrEP como método combinado para prevenção do HIV, mas permanecem questões quanto à identificação de indivíduos expostos a risco substancial e à distribuição da PrEP por esses indivíduos (Cowan et al., 2016).

De acordo com os critérios da OMS, estima-se, que, em África, pelo menos três milhões de indivíduos serão elegíveis para a PrEP: casais serodiscordantes, profissionais do sexo, homens que fazem sexo com homens, usuários de drogas injetáveis (Cowan et al., 2016).

As mulheres jovens (15-24) no leste e sul da África têm-se evidenciado como uma população importante para a implementação da PrEP, na medida em que representam 2/3 dos 4 milhões de jovens que vivem com HIV na África subsaariana. Adicionalmente, possuem uma das maiores taxas de incidência de HIV a nível global (incidência de HIV de 5-9% ao ano) (Cowan et al., 2016). Este panorama deve-se em parte, a fatores contextuais, como: a pobreza e o baixo poder social que podem conduzir a decisões e riscos sexuais, a normas de género e dinâmicas de relacionamento, e ao acesso limitado a serviços de saúde reprodutiva (Cowan et al., 2016). A incidência do HIV permanece elevada entre as jovens africanas e poucas estratégias tem-se demonstrado eficazes na redução do número novas infeções. Até recentemente, as práticas preventivas focavam-se nas mudanças de comportamento: atraso da iniciação da prática sexual, diminuição do número de parceiros sexuais, utilização do preservativo (Celum et al., 2015). No entanto, esta intervenção acabou por ferir as suscetibilidades dos pais e professores mais conservadores (Celum et al., 2015).

Das estratégias biomédicas de prevenção do HIV que foram testadas, a PrEP oral diária quando associada a uma adesão ótima é, atualmente, um dos métodos com maior eficácia na redução da transmissão do HIV. Para além disso, é um método usufruível sem o consentimento do parceiro, o que pode ser visto como uma vantagem para as mulheres que sofrem de violência íntima ou temem a reação dos parceiros (Celum et al., 2015).

Porém, o estudo FEM-PrEP que reuniu mulheres oriundas do Quênia, África do sul e Tanzânia com idades compreendidas entre 18 e os 35 anos, teve como objetivo verificar a segurança e eficácia do TDF-FTC face ao placebo na diminuição do risco de seroconversão, revelou uma baixa eficácia (apenas de 6%), bem como uma reduzida adesão (inferior a 40%), tendo os investigadores relacionado a baixa eficácia à reduzida adesão (Monedi, Mid, Oketch, Pharm, & Makanda, 2013). Os motivos da fraca adesão foram sobretudo a falta de conhecimento acerca da eficácia da PrEP, a falta de motivação e interesse na prevenção do HIV, a inconsciência dos riscos da não adesão, a preocupação acerca dos efeitos colaterais, os desafios com o tratamento diário dado os riscos sociais e a falta de apoio dos parceiros (Venter, Cowan, Black, Rebe, & Bekker, 2015).

Desta forma, os estudos de implementação da PrEP para mulheres africanas jovens exigem uma avaliação de questões contextuais socioculturais, fatores cognitivos e ambientais que influenciam a aceitação e adesão às prevenções biomédicas do HIV (Celum et al., 2015). Os modelos de entrega da PrEP precisam de ser conduzidos para mulheres jovens que têm acesso limitado aos serviços de saúde reprodutiva e sexual em

muitas partes da África, em parte devido às atitudes dos fornecedores em relação as mulheres não casadas e que são sexualmente ativas (Celum et al., 2015). As clínicas de planejamento familiar poderiam ser um local de entrega eficiente para PrEP, abrangendo as mulheres com risco simultâneo de gravidez e de infecção por HIV. As mulheres que procuram serviços em clínicas favoráveis aos jovens ou serviços de planejamento familiar são potenciais candidatos à PrEP, uma vez que já estão inseridos no sistema de saúde e já estão motivados para a prevenção (Celum et al., 2015). Os indivíduos que adquirem o HIV em idades mais jovens têm um maior potencial futuro de transmitir o vírus do que as pessoas em idades mais velhas. Consequentemente, a prevenção aqui tem o maior potencial de saúde pública e custo benefício (Venter et al., 2015).

Num contexto mais geral, para otimizar a adesão da PrEP, é necessário uma orientação política para uma combinação ótima de intervenções. A percepção dos utilizadores também tem um forte impacto na aceitação e é necessária uma forte estratégia de advocacia para gerar consciencialização e proteção contra o estigma que ainda existe (Monedi et al., 2013). A PrEP tem um potencial substancial para a África, porém serão necessárias campanhas de marketing social para reduzir o estigma que existe por parte da comunidade, pois esta representa umas das maiores barreiras a aceitabilidade desta medida preventiva (Monedi et al., 2013).

Em dezembro de 2015, a África do Sul tornou-se o primeiro país da África subsaariana a emitir a aprovação regulamentar completa da PrEP e a incluir a PrEP no seu programa nacional de HIV. O país aceitou a um fornecimento genérico de PrEP, reduzindo assim o preço dos medicamentos e sua entrega integrada com outros. O Quênia seguiu o exemplo de África do Sul (UNAIDS, 2016).

Os modelos recentes de cálculo de custos também mostraram que, dependendo do custo e da cobertura do fármaco, a intervenção da PrEP sistêmica ou tópica é rentável na África do Sul, especialmente se implantada em populações com incidência particularmente alta, especialmente os profissionais do sexo, o grupo de risco responsável por cerca de 20% das novas infecções (UNAIDS, 2016b; Venter et al., 2015). Para além disso, estes indivíduos são alvos frequentes de estigmatização e discriminação.

Um estudo de Verquet e seus colegas concluiu que a PrEP teria um grande impacto e seria bastante rentável na África Austral, especialmente se as taxas de circuncisão masculina fossem baixas (Venter et al., 2015).

Estudos sublinham que uma boa cobertura aliada à eficácia terapêutica correspondem aos principais determinantes para evitar infecções. Os mesmo estudos

determinam também que a implementação de uma combinação de TARV e PrEP previne mais eficazmente novas infecções do que um programa que oferece exclusivamente TARV ou PrEP individualmente (Venter et al., 2015). A adição da PrEP a serviços de prevenção combinada é acessível, apesar dos custos associados à sua implantação, uma vez que esses custos devem ser suplantados pela redução dos encargos económicos conseguida pela diminuição das novas infecções por HIV (Venter et al., 2015).

3.3. Recomendações aprovadas para a sua utilização

A OMS preconiza nas suas mais recentes recomendações que a PrEP, em dose oral única diária, deve ser disponibilizada a indivíduos mais vulneráveis à infecção pelo HIV, mas como um complemento de um conjunto de ferramentas de prevenção, que inclui aconselhamento e testes de HIV, promoção da utilização de preservativos, e triagem e tratamento de doenças sexualmente transmissíveis (DST) (World Health Organization, 2015). Na lista de possíveis candidatos à PrEP encontram-se: HSH que praticam sexo anal sem preservativo; utilizadores de drogas injetáveis; casais serodiscordantes; indivíduos que praticam sexo transacional (em troca de dinheiro, drogas, alojamento, entre outros) e todos os indivíduos cuja a incidência de HIV é de pelo menos 2% ao ano ou parceiros seronegativos de indivíduos infetados pelo o HIV cuja a supressão viral não foi alcançada (Centers for Disease Control and Prevention, 2014; Günthard et al., 2016; World Health Organization, 2015). Anexo 1, define os critérios de inclusão para identificar as populações de risco tendo em conta as recomendações do CDC.

Estes candidatos devem ser submetidos a uma avaliação individual e extensiva. Nesta triagem, é avaliada a necessidade ou não de introdução de PrEP e a motivação do candidato em aderir a esta estratégia preventiva. Para além disso, é realizada uma avaliação socioeconómica, bem como a avaliação da possível medicação concomitante. São, ainda, realizados: testes serológicos para hepatites A, B e C (imunizando/tratando se for necessário), teste para IST (nomeadamente sífilis, gonorreia e clamídia), teste de deteção para o HIV e análise à urina para descartar proteinúria (*AIDS Institute Clinical Guidelines*, 2015). Automaticamente serão excluídos todos os indivíduos que possuam o diagnóstico prévio da infecção pelo HIV, bem como todos os que apresentem alterações dos parâmetros renais, como uma $ClCr \leq 60$ mL/min. O uso de TDF pode levar a uma perda progressiva da função renal, avaliada pela estimativa do ClCr, podendo ocorrer, insuficiência renal aguda e síndrome de Fanconi (Centers for Disease Control and Prevention, 2014). Possíveis candidatos à PrEP com história de fratura patológica devem

ser avaliados por especialistas antes da decisão de iniciar o método profilático. Estudos têm vindo a relatar que a TARV, mais especificamente o TDF, também está associado a uma progressiva perda de densidade mineral óssea (Kruger & Nell, 2017).

Todos aqueles que preencham os requisitos necessários para iniciar a PrEP, devem iniciar de imediato esta medida preventiva, pois estudos demonstrativos indicam que a PrEP é significativamente mais protetora quanto menor o tempo de espera do(a) usuário(a) (Günthard et al., 2016). Antes do início da PrEP, é fundamental lembrar os possíveis efeitos adversos e riscos adicionais da terapêutica e reforçar a ideia de que a PrEP consiste numa medida de prevenção combinada, sendo sempre necessário complementar com outras estratégias preventivas adequando às necessidades e características de cada indivíduo. Desta forma, não deve ser feita cronicamente, uma vez que não é uma ferramenta a longo-curso, apenas uma intervenção adicional de proteção contra HIV durante períodos comportamentais de risco elevado (*AIDS Institute Clinical Guidelines*, 2015; Centers for Disease Control and Prevention, 2014; World Health Organization, 2015).

O regime recomendado para uso na PrEP é o Truvada®, a sua eficácia e segurança foram demonstradas, com poucos eventos adversos associados a seu uso (World Health Organization, 2015).

Estudos constataram que as farmacocinéticas de TDF e FCT variam de acordo com o tecido corporal, sendo necessário um período de cerca de 7 dias de uso contínuo para uma cobertura total para as exposições por relação anal e cerca de 20 dias para relações vaginais (Anderson et al., 2011). Desta forma, é necessário orientar o usuário para a necessidade obrigatória de outros métodos preventivos, como, por exemplo, a utilização do preservativo (Ministério da Saúde, 2017). A PrEP deve ser continuada por 28 dias após a última exposição potencial ao HIV (World Health Organization, 2015).

A primeira prescrição para PrEP deve ser limitada a um período de 30 dias de modo a avaliar adesão, tolerância e compromisso. No entanto a segunda poderá contemplar 60 dias e as seguintes 90 dias caso o usuário cumpra os requisitos anteriormente referidos. A função renal deve ser avaliada 3 meses após o início da terapêutica e, posteriormente, a cada 6 meses, enquanto que a análise à urina é feita anualmente (*AIDS Institute Clinical Guidelines*, 2015; Günthard et al., 2016; World Health Organization, 2015).

Da utilização da PrEP podem surgir alguns efeitos adversos, entre os quais: náuseas, cefaleias, flatulência e edemas. No entanto, tais sintomas são transitórios e

atenuáveis através da utilização de medicação sintomático (Ministério da Saúde, 2017).

Caso haja suspeita de infecção aguda pelo HIV, a suspensão da PrEP deve ser ponderada, tendo por base critérios epidemiológicos e clínicos e a adesão do indivíduo, até à confirmação ou exclusão do diagnóstico (*AIDS Institute Clinical Guidelines*, 2015).

Indivíduos portadores de hepatite B em regime de PrEP devem ser avaliados pelo clínico responsável pelo tratamento, antes da interrupção da profilaxia. A suspensão da PrEP em indivíduos com doença hepática pelo HBV pode levar a uma descompensação das enzimas hepáticas podendo precipitar a morte no caso de doentes cirróticos (*AIDS Institute Clinical Guidelines*, 2015; Solomon et al., 2016).

Caso se decida pela interrupção da PrEP, deve-se documentar o status sorológico do indivíduo, o nível de adesão até então e os motivos para descontinuidade do medicamento. Após um período de interrupção, se o indivíduo pretender reiniciar a profilaxia, a abordagem inicial deverá ser repetida (*AIDS Institute Clinical Guidelines*, 2015).

Estudos demonstram que mulheres seronegativas podem beneficiar do uso de PrEP de forma segura tanto ao longo da gravidez como no período de amamentação (Centers for Disease Control and Prevention, 2014; Nachega et al., 2017; World Health Organization, 2015)

A concluir, um estudo matemático realizado nos Estados Unidos cujo objetivo consistia em avaliar o impacto da PrEP na redução de novas infeções pelo o HIV entre HSH que se enquadravam nas diretrizes emitidas pelo o CDC, concluiu que, a inclusão de 40% dos HSH, resultaria numa redução de cerca 1.162 infeções por cada 100,000 indivíduos/ano o que responde a 33% das infeções esperadas (Jenness et al., 2016).

3.4. Fatores que condicionam a eficácia da PrEP

3.4.1. Adesão

A PrEP é um método que tem demonstrado grande potencial no controlo da transmissão do HIV, contudo a taxa de adesão é um fator crucial para o sucesso desta medida preventiva, uma vez que o grau de proteção contra o vírus esta fortemente relacionado com a adesão, sendo assim explicativo as discrepâncias entre as taxas de eficácia da PrEP, nos diferentes estudos. Foram realizados 6 estudos (iPrEx, PROUD, Partners, Bangkok, FEM-PrEP, TDF2) com o intuito de avaliar a eficácia da PrEP nos diferentes grupos de risco, nesta análise pode-se constatar que a PrEP reduziu

significativamente o risco que aquisição do HIV. No entanto, a eficácia da mesma variou numa taxa de 6% a 92 %. Tal discrepância é justificada pelos diferentes níveis de adesão à PrEP. Contudo a PrEP também se demonstrou efetiva com níveis de adesão moderados, o mesmo não se procedeu nos estudos onde houve uma baixa adesão (Buchbinder et al., 2014; Dolling et al., 2016; Escudero et al., 2014; Krakower & Mayer, 2015; Monedi et al., 2013; Rodger et al., 2012; Sagaon-Teyssier et al., 2016).

Deste modo, é imperativo monitorizar a adesão durante o uso da PrEP (Mayer & Ramjee, 2015).

Os ensaios realizados até a data, demonstraram que a monitorização da adesão não pode ser baseada no auto relato dos participantes nem efetivamente pela contagem de comprimidos, uma vez que não existe coerência dos factos quando confrontados com os resultados provenientes da concentração plasmática do fármaco (Mayer & Ramjee, 2015). Desta forma, a monitorização em tempo real das concentrações do fármaco no sangue ou no cabelo devem ser consideradas em futuros testes de PrEP para garantir a adesão, dos indivíduos, à terapêutica (Haberer, 2016).

Procurou-se identificar as principais barreiras à adesão da PrEP, tendo sido identificados diversos fatores sociais e estruturais, como: o défice conhecimento acerca da eficácia da PrEP: dúvidas quanto a sua eficácia; os possíveis efeitos adversos; a inconveniência de fazer um regime diário e o ainda presente estigma social. Contrariamente, a qualidade dos cuidados de saúde, a relação que é adquirida com a equipa de pesquisa clínica, bem como a formação/aconselhamento providenciados ao utente foram considerados fatores psicossociais influentes na adesão a PrEP (Yi et al., 2017).

A adesão à PrEP tem vindo a aumentar, comparativamente com os primeiros ensaios clínicos realizados à cerca da mesma. Tal poderá eventualmente ser explicado: crescente conhecimento relativamente à eficácia da PrEP; pelo aumento da confiança em relação aos prestadores de saúde; pela alteração do factor de motivação para tomar a PrEP (por exemplo, os indivíduos podem ter participado nos primeiros ensaios clínicos para usufruir de certos benefícios, como cuidados de saúde de alta qualidade a custo zero, enquanto que os indivíduos que participaram em estudos mais recentes já são dotados de outra consciencialização quanto à PrEP e tencionam participar para usufruírem da medida preventiva que a PrEP lhes proporciona) (Haberer, 2016).

3.4.2. Desenvolvimento de Resistências

Apesar da PrEP com FTC/TDF ter demonstrado uma grande eficácia na prevenção de novas infeções pelo HIV, permanecem questões que condicionam a sua implantação como um promissor método preventivo, sendo umas delas o receio de desenvolvimento de resistências (Parikh & Mellors, 2016).

Como já referido em 2012, a FDA aprova a introdução do primeiro e único medicamento para a profilaxia de pré-exposição (TDF/FTC), nos Estados Unidos. Ao mesmo tempo, a OMS elege o TDF com FTC ou lamivudina (3TC) mais um não nucleósido inibidor da transcriptase reversa como o regime de preferência para terapia antirretroviral de primeira linha (ART) (Parikh & Mellors, 2016; World Health Organization, 2015). Considerando que TDF e FTC são comumente usados tanto para o tratamento como para profilaxia do HIV, surge o risco potencial de selecionar mutações associadas à resistência ao fármaco do retrovírus. Desta forma o futuro dos ARVs para o tratamento de infeções pelo HIV pode ser comprometido (Mayer & Ramjee, 2015).

O desenvolvimento de resistências a fármacos por HIV, mais concretamente em contexto de PrEP, apesar de raro (1/1,000 consumidores), é uma preocupação relevante (World Health Organization, 2015). A maioria das ocorrências de resistência em utilizadores de PrEP devem-se a infeções prévias, não diagnosticadas por HIV, sendo mais ocorrentes mutações relacionadas com FTC do que TDF (Parikh & Mellors, 2016). Daí ser contraindicado iniciar PrEP na presença de infeção por HIV, o teste serológico deverá ser efetuado antes de se iniciar a profilaxia pré-exposição. Contudo uma das problemáticas é o facto de que na fase aguda da infeção, os testes podem não fornecer um resultado fidedigno. Assim sendo, a elevada carga viral detetada no sangue proporciona condições para o desenvolvimento de resistências em utilizadores de PrEP (Grant & Liegler, 2015).

O HIV possui uma alta taxa de mutação permitindo que o vírus se adapte rapidamente ao tratamento adaptando-se através de mutações que levam à resistência dos fármacos. É necessário apenas uma única mutação no genoma viral para haver resistência ao tenofovir (K65R), e uma só mutação para haver resistência à emtricitabina (M184V) (Dimitrov et al., 2016).

As resistências devido à PrEP podem surgir em diferentes contextos: em indivíduos que adquirem HIV e persistem a profilaxia pré-exposição; indivíduos que contraem vírus mutantes do HIV resistentes à PrEP; em indivíduos que não usufruem de

antirretrovirais, contraem um vírus resistente que se reverte para um vírus do tipo selvagem persistente aos antirretrovirais (Dimitrov et al., 2016). A mutação mais frequentemente encontrada em indivíduos que se infetam no período profilático é a M184V (Lehman et al., 2015).

As resistências podem ser evitadas prescrevendo um regime de antirretrovirais em que o vírus requer um número suficientemente elevado de mutações para superar o efeito seletivo do antirretroviral. Este regime tem uma alta barreira genética e por norma consiste numa combinação de três fármacos diferentes, de duas classes diferentes de antirretrovirais. Uma vez que a PrEP, no máximo consiste em dois antirretrovirais, pode deter uma barreira genética muito baixa, podendo assim ser suscetível a resistências (Dimitrov et al., 2016).

O desenvolvimento de variantes resistentes selecionadas pela PrEP pode vir a comprometer futuros tratamentos com antirretrovirais, quer aos próprios indivíduos onde se desenvolvem as mutações que permitem a resistência aos ARV ou até mesmo a outros indivíduos cujas mutações sejam transmitidas. Contudo, um estudo que tinha como objetivo determinar o período de tempo que as mutações resistentes persistiam, após a interrupção da PrEP, conclui que em apenas 6 meses essas mutações resistentes presentes nos indivíduos sero convertidos eram indetetáveis (Weis et al., 2016).

Nos vários estudos realizados acerca da PrEP, já anteriormente mencionados, verificaram-se ocorrências de mutações: no iPrEx foram detetadas duas (mutação M184V/I); cinco no FEM-PrEP (M184V) três das quais provavelmente previamente transmitidas e não adquiridas em PrEP; uma no TDF2 (K65R e M184V); duas no Partners PrEP (K65R e M184V) enquanto que no PROUD não foram detetadas resistências (Tetteh et al., 2017).

Estudos concluem que adesão tem uma forte influência no surgimento das resistências, na medida em que uma baixa adesão à PrEP proporciona uma proteção reduzida contra HIV e aumenta o risco de infeção particularmente através de estirpes resistentes. Uma má adesão à terapêutica, leva a níveis subterapêuticos dos diferentes ARV o que conseqüentemente impossibilita a total supressão da replicação viral, conduzido inevitavelmente à seleção de variantes resistentes (Barroso et al., 2014). Contrariamente, uma elevada adesão impede a maioria das infeções, pelo que travar totalmente a transmissão do vírus é a única forma de prevenir as resistências (Avenue & Grant, 2014). No entanto, em 2016, surge o primeiro caso de infeção por HIV num individuo que apresentava elevada taxa de adesão à PrEP, foi infetado por uma estirpe de

vírus resistente a TDF/FTC (David, H.Tan, P.Richard, & L. Anderson, 2016).

Apesar das resistências serem uma realidade, o benefício de prevenir infecções por HIV com TDF / FTC (PrEP) ultrapassa o risco de infecção causada por resistências aos antirretrovirais, desde que a PrEP não seja iniciada em pessoas com infecção não diagnosticada pelo vírus (Parikh & Mellors, 2016). Deste modo devemos respeitar mas não temer a resistência do HIV à PrEP e reconhecer que a maioria das resistências ao TDF ou à FTC é impulsionada pela TARV, provavelmente como resultado de uma ineficiente adesão ou ausência de monitorização da carga viral, perseguindo a seleção de resistências (Parikh & Mellors, 2016). Um conjunto de modelos matemáticos estimou que o número de infecções por HIV evitadas pelo uso da PrEP excede em muito o aumento das infecções resistentes aos medicamentos que podem ocorrer a partir da PrEP, uma vez que preveem que, vinte anos após a introdução da PrEP, a maioria, 50-63%, das infecções resistentes aos fármacos se deva à TARV, 40-50% serão resistências transmitidas, e menos de 4% serão devidas à PrEP (van de Vijver et al., 2013).

3.4.3. Alteração dos comportamentos de risco/compensação do risco

A PrEP pode levar a um aumento potencial do comportamento de risco, devido a um sentimento de segurança sobrestimado da PrEP. Esta possível compensação de risco pode dificultar a implementação da PrEP nas atuais estratégias de prevenção do HIV (Gross, 2016; McMahon et al., 2014).

Porém vários ensaios clínicos randomizados relativamente à PrEP, não identificaram evidências de compensação de risco. O estudo iPREX e o estudo Partners são exemplo disso, uma vez que os dados quantitativos revelaram que o uso do preservativo aumentou, o número de parceiros sexuais diminuiu, bem como o diagnóstico de infecções sexualmente transmissíveis (IST), no período de seguimento. Após a finalização dos estudos não houve alteração das práticas de risco (Gross, 2016).

O ensaio clínico IPERGAY semelhantemente aos outros ensaios revelou que a maioria dos HSH utilizou um dos métodos de prevenção (PrEP e preservativos) no ato sexual e não houve evidências do aumento de comportamentos de risco surpreendentemente verificou-se uma tendência na diminuição do número médio de parceiros sexuais. Investigadores suspeitam que a diminuição dos comportamentos de risco durante os ensaios clínicos, se deva a percepção/crenças dos indivíduos relativamente aos benefícios da PrEP, assim como do aconselhamento individual a que os indivíduos

foram sujeitos (Sagaon-Teyssier et al., 2016).

Suspeitou-se que a compensação de risco poderia ser mais prevalente em situações em que o usuário da PrEP está convicto que a pílula que está a tomar é efetiva e não apenas um placebo, contudo essa teoria foi rapidamente eliminada. O estudo Partners constatou que os atos sexuais desprotegidos foram menores no grupo principal comparativamente com o grupo placebo, e as taxas de IST e gravidez não aumentaram (Fonner et al., 2016). O estudo iPrEX, também constatou, através do auto relato, que houve diminuição dos comportamentos de risco e a confirmação foi evidenciada através da incidência de sífilis que foi semelhante entre os dois grupos de ensaio (Gross, 2016).

Apesar dos ensaios clínicos demonstrarem que os comportamentos de risco diminuíram ou mantiveram-se, durante o período de seguimento, o mesmo não se sucedeu na vida real. Uma revisão sistemática da literatura verificou que os indivíduos que tomavam antirretrovirais e confiavam na sua eficácia na prevenção da transmissão do HIV, praticavam atos sexuais com muito maior frequência (Chen, 2014). Estudos qualitativos que pretendem a avaliar as atitudes de HSH e casais serodiscordantes em relação à PrEP, indicaram que a motivação para usar esta medida preventiva estava relacionada com a intenção de aumentar o comportamento de risco ao diminuir o uso do preservativo durante as práticas sexuais (Hoff et al., 2015; McMahon et al., 2014).

Nos Estados Unidos, os HSH seronegativos consideram a PrEP como uma alternativa ao preservativo, entre 35% a 60% relataram que provavelmente diminuiriam o uso do preservativo se tivessem que continuar com a PrEP (McMahon et al., 2014). Um estudo que envolveu participantes de clínicas de DST, na Carolina do Sul, concluiu através de entrevistas, que metade dos indivíduos dificilmente usaria o preservativo em simultâneo com a PrEP oral (Whiteside, Harris, Scanlon, Clarkson, & Duffus, 2011).

Prevalece uma maior preocupação com a compensação de risco relativamente aos casais serodiscordantes, mais especificamente com os provenientes de África. Pesquisas revelam, existir uma atitude negativa em relação aos preservativos, sendo particularmente comum entre parcerias sexuais próximas, devido ao desejo de uma maior intimidade e intenção de concepção. Se a redução do preservativo ocorre entre os casais que utilizam a PrEP, as mudanças nas taxas de transmissão do HIV dependerão em grande parte do equilíbrio entre o grau de redução do uso do preservativo e a adesão à PrEP. Porém esta medida preventiva não protege contra outras ITS comprometendo assim a sua eficácia, uma vez que a ITS são conhecidos co-fatores para o HIV (Cohen, 2001; McMahon et al., 2014).

Resumidamente é necessário reforçar a ideia que a PrEP oral é uma medida preventiva que deve ser utilizada concomitantemente com outros métodos preventivos para ser alcançada uma proteção elevada. Deste modo é fundamental implementar estratégias que promovam o uso do preservativo bem como de outras medidas preventivas.

3.4.4. Efeitos adversos

Os efeitos adversos sentidos da ingestão da PrEP podem muitas vezes condicionar a adesão a PrEP consequentemente limitar a eficácia da mesma.

Contudo a PrEP demonstrou ter um perfil de tolerância favorável nos vários estudos efetuados. Dor abdominal, cefaleias e perda de peso foram alguns dos efeitos secundários mais comuns (afetam cerca de 1% a 10% dos utilizadores), surgem num curto tempo após a iniciação da PrEP (wilton, Senn, Sharma, & Tan, 2015). Porém estas reações adversas não são consideradas graves, desaparecem após 1 a 2 meses da PrEP (Tetteh et al., 2017).

Os indivíduos que usufruem da PrEP, podem, no entanto, também estar suscetíveis a efeitos adversos mais graves: diminuição da função hepática, alterações na distribuição da gordura corporal e diminuição da densidade mineral óssea, mas concretamente ao nível da coluna vertebral e osso femoral (Nayak, Roth, & McGavern, 2014). Porém estes efeitos adversos são mais vulgares em tratamentos a longo prazo. As alterações ósseas ainda que sem risco de fratura, surgem nos primeiros 6 meses após a iniciação da PrEP, registam-se perdas de 2% a 6% da densidade mineral óssea, porem tendem a normalizar aos valores iniciais após 12 a 18 meses da interrupção dos ARV associados à PrEP (Glidden et al., 2017). Apesar de também ter sido evidenciada uma diminuição da função renal, refletida pelo o aumento dos valores da creatinina, a mesma foi inteiramente restabelecida com a descontinuação da PrEP (Haberer, 2016).

Foram muito raros os relatos de ocorrências de efeitos adversos graves e iminentemente fatais, como hepatomegália com esteatose e acidose láctica (gilead, 2017). Além disso, não foram detetadas alterações da resposta imunológica específica ao HIV, devido a PrEP, em indivíduos seronegativos expostos ao retrovírus (Elion & Coleman, 2016).

Com o intuito de ultrapassar estas condicionantes à adesão da PrEP, novas formulações têm vindo a ser desenvolvidas como é o caso do cabotegravir (injetável ou

oral) e o Tenofovir alafenamida (TAF), um precursor do Tenofovir, desenvolvido para melhorar a atividade do TDF e diminuir a sua toxicidade. Atualmente, o Cabotegravir ainda se encontra em fases de estudo, enquanto o Tenofovir Alafenamida já foi aprovado pela FDA, nos EUA (Igor & Ferreira, n.d.; Mills et al., 2016).

4. Análise custo-efetividade

4.1. Tratamento do HIV vs. Prevenção recorrendo a PrEP

O HIV/SIDA representa um alto encargo financeiro a nível Mundial, principalmente em consequência dos elevados custos do tratamento com antirretrovirais que, por exemplo, em Portugal correspondem a 22,76 % dos gastos totais com medicamentos (Infarmed., 2016). Os custos hospitalares associados aos indivíduos infetados, bem como a perda de produtividade dos mesmos, também contribuem influentemente nas referidas despesas (Perelman et al., 2013).

A economia de cada país necessita de ter conhecimento dos custos com os tratamentos, uma vez que é indispensável para o planeamento futuro das despesas de saúde e para a elaboração das políticas de financiamento, de modo a se conseguirem responder as necessidades de todos os indivíduos que carecem desta terapia antirretroviral.

É particularmente importante identificar as principais parcelas dos custos e identificar as características dos indivíduos que têm maior influência nas despesas. Desta forma, os países usam métodos, que lhes permitem prever os gastos futuros para os diferentes cenários de epidemiologia, estimando os custos nas diversas vertentes. (Perelman et al., 2013; UNAIDS, 2015b). Os estudos de custo-efetividade consistem numa análise que possibilita relacionar o custo com a respetiva efetividade do tratamento, ou seja o resultado desse efeito numa deliberada população, este impacto é medido em anos de vida ganhos (QALY) (C. Hankins, Macklin, & Warren, 2015).

Relativamente a Portugal, é de conhecimento que a despesa com ARV situa-se entre os 210 e os 230 milhões de euros/ano, sendo que mais de 30.000 pacientes usufruem de TARV (Infarmed., 2016). Apesar do número de novas infeções ter vindo a diminuir substancialmente, a despesa com os antirretrovirais tem vindo a aumentar, bem como o número de indivíduos a fazerem tratamento, valor que subiu para mais de 1701 um acréscimo de cerca de 6% relativamente ao ano 2015. Este acontecimento deve-se à evolução do rastreio do HIV e consequentemente aumento dos diagnósticos com HIV, bem como das alterações das recomendações terapêuticas, sendo recomendado o início do tratamento logo após o diagnóstico (Infarmed., 2016; World Health Organization, 2015).

Atualmente, tem-se vindo a verificar que a utilização de ARV em indivíduos seronegativos para prevenção do HIV, representa uma forte estratégia na luta contra

epidemia do HIV. Constata-se que no decorrer de uma forte implementação e adesão o número de novos infetados diminuiria drasticamente, o que numa visão mais otimista, talvez até fosse possível prever o fim desta epidemia que já dura sensivelmente há mais de 30 anos.

Um modelo matemático que pretendia quantificar o impacto da PrEP na incidência da infecção pelo HIV na África do Sul, conclui que este método profilático usado de forma consistente poderia prevenir cerca de 3 milhões de novas infecções num período de 10 anos (Abbas, Anderson, & Mellors, 2007). O modelo analisou o impacto da PrEP tendo em consideração diferentes cenários prováveis: se a PrEP fosse efetiva a 90% dos casos e utilizada por 75% da população sexualmente ativa, traduzia-se numa redução de 74% de novas infecções pelo HIV; se a PrEP fosse efetiva a 60% dos casos e utilizada por 25% da população sexualmente ativa, traduzia-se numa redução de 25% de novas infecções pelo HIV; se a PrEP fosse efetiva a 30% dos casos e utilizada por 25% da população sexualmente ativa, obteríamos uma redução de 3,3% de novas infecções pelo HIV. Outro estudo mais recente, cujo objetivo visava avaliar o efeito das intervenções preventivas na incidência e prevalência da infecção pelo o HIV na população de HSH na Coreia do Sul nos próximos 40 anos, determinou que a incidência do HIV seria reduzida em cerca de 77%, caso não fossem relatados comportamentos de risco e 30% caso exista ocorrência de tais comportamentos (Kim et al., 2014). Muito recentemente, um modelo matemático que pretendeu avaliar o custo-efetividade da implementação da PrEP oral nos HSH, no Reino Unido, previu um declínio de cerca de 25% do número anual de infecções, num período de 80 anos (Cambiano et al., 2017).

Na decisão da implementação da PrEP é igualmente necessário ter em consideração os vários fatores económicos, os principais beneficiários da PrEP, e como será mais eficazmente distribuída num dado contexto epidemiológico. Neste âmbito, os estudos custos-efetividade permitirão contabilizar o impacto tendo em consideração os custos e a efetividade do tratamento. Esses estudos relativamente à PrEP oral incluem uma ampla variedade de indicadores, tais como: o custo por QALY ganho, o custo por infecção evitada, o custo de anos perdidos ajustada a incapacidade (DALY), o custo por morte evitada e anos de PrEP por infecção evitada. É igualmente necessário ter em consideração, o nível de adesão da população alvo bem como as estratégias prioritárias dos programas de PrEP (C. Hankins et al., 2015).

Neste contexto, os custos associados à PrEP, têm-se revelado menores comparativamente com os custos associados ao tratamento com antirretrovirais. Além de

que a PrEP não é prescrita para ser tomada de forma consistente, mas apenas quando o indivíduo é exposto a um maior risco de infeção, enquanto que o tratamento com antirretrovirais, pelos indivíduos seropositivos é para ser feito durante o resto da vida.

Estima-se que o custo referente à PrEP corresponda a cerca de 40% do custo total do tratamento para o HIV. Muito embora seja variável para diferentes contextos, uma vez que é dependente dos custos relativos dos serviços médicos, do custo dos antirretrovirais e testes laboratoriais necessários ao longo do programa PrEP (UNAIDS, 2015a; World Health Organization, 2015). De acordo com as recomendações de 2014 da International Antiviral Society a incidência de HIV deve ser igual ou superior a 2 por 100 indivíduo/ano para que a implementação da PrEP seja económica (M.Marrazzo, Del Rio, & R.Holgrave, 2014).

Contudo a possível economia proporcionada pela implementação da PrEP dependerá dos custos relativos da PrEP face ao tratamento da infeção do HIV e da eficácia da profilaxia de Pré- exposição na incidência do HIV.

4.1.1 Custo relativo para tratar um infetado com HIV

O Serviço Nacional de Saúde investe por mês cerca de 19,5 milhões de euros, com o tratamento de doentes infetados com o vírus HIV. Em 2016, verificou-se um aumento da despesa mensal com estes infetados em cerca de 10%, por razões que já foram anteriormente mencionadas. (Infarmed., 2016).

Atualmente o custo médio mensal com a aquisição de antirretrovirais é cerca de 649,40€ por doente, porém e como já vimos acima, para avaliar os gastos do Sistema Nacional de Saúde, associados a um indivíduo seropositivo em regime terapêutico, é necessário considerar outros custos que não somente o encargo financeiro atribuído aos medicamentos antirretrovirais, apesar destes representarem a maior proporção da despesa (Infarmed, 2017; Perelman et al., 2013).

Um estudo, analisou os custos diretos relativamente ao HIV/SIDA em Portugal utilizando como base dados o Sistema Nacional de Saúde. Neste estudo participaram cerca de 150 pacientes e 5 centros Hospitalares (Perelman et al., 2013). Concluíram que o custo médio do tratamento por paciente foi de 14.277 € / ano, cerca de 67% do custo total foi associado ao TARV, 9% dos gastos foi referente a consultas de seguimento, 8% foi relativo a cuidados hospitalares e cerca de 7% foi associado a gastos com outros fármacos (Perelman et al., 2013). Porém verificou-se que o custo médio do tratamento

estava diretamente relacionado com a evolução da doença, uma vez que os indivíduos que se encontravam mais debilitados (valores de $CD4 < 50$ células/ul) os custos aumentavam significativamente para cerca de 23.351€, consequência do aumento do apoio hospitalar em acréscimos de (33%), por outro lado os custos com TARV diminuíram para 40%. Independentemente das variações dos custos, a TARV foi sempre a parcela de maior valor, a acrescentar, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de pacientes, nomeadamente em relação a fatores como a idade, o sexo, e local de deteção. O único fator que influenciou significativamente os valores estatísticos foram os custos relacionados com a fase da doença (Perelman et al., 2013).

Desta forma, é possível chegar a um valor do custo por seropositivo próximo da realidade da despesa total a cargo do Sistema Nacional de Saúde, mas sempre tendo em conta, que os valores de custo dos antirretrovirais sofrem atualizações, uma vez que a indústria farmacêutica é um “mundo” de elevada rivalidade e competitividade e de enorme inovação. Não podendo ser esquecida a indústria dos genéricos que influenciam os preços, que tendencialmente têm vindo a decair e por consequência, tem contribuindo na redução do custo dos tratamentos.

Por exemplo, considerando o estudo Perelman realizado em 2013, verificamos que o custo mensal dos antirretrovirais correspondia a cerca de 797€ por indivíduo, porém atualmente, como já foi referido, a despesa nacional mensal com antirretrovirais por doente é de cerca de 649,40€. Assim, atualizando as alterações de preços dos antirretrovirais, o custo médio do tratamento por paciente é de 11.208€ / ano.

Numa abordagem mais longitudinal relativamente aos custos atribuídos a um indivíduo, seria necessário conhecer o tempo de vida restante (sobrevida) do mesmo, após o início do TARV e só assim seria possível fazer uma estimativa mais exata.

A expectativa de vida com HIV tem vindo a aumentar nos últimos anos, um dos fatores que tem possibilitado esse aumento, é sem dúvida a evolução dos antirretrovirais que cada vez são mais efetivos e seguros (Günthard et al., 2016). Alguns estudos, sugerem até, que a esperança média de vida dos indivíduos seropositivos é muito idêntica a um indivíduo não portador do HIV, contudo, isto não foi constatado em todos os estudos (Günthard et al., 2016). Por exemplo, um estudo na Califórnia averiguou que a diferença entre a expectativa de vida de 24.768 pessoas com HIV e 257.600 sem HIV foi de 12 anos (CROI, 2016) . Essa diferença permaneceu mesmo só contabilizando os indivíduos seropositivos relativamente saudáveis, que iniciaram a terapia antirretroviral com a $CD4 > 500$. Outro estudo, na Dinamarca estimou que a sobrevida estimada a partir dos 50 anos

de idade aumentou de 11,8 anos entre 1996 a 1999 para 17,8 anos entre os anos 2000-2005, e que efetivamente entre 2006 e 2014 aumentou cerca de 22,5 anos. A população em geral foi tida em conta como grupo de referência, onde a sobrevivência dos indivíduos com 50 anos de idade foi de 30,2 anos. Analisando os dados mais atuais do referido estudo, conclui-se que entre 2006 e 2014, um indivíduo seropositivo de 50 anos de idade poderia esperar viver até os 72,5 anos. Contudo, a população em geral (indivíduos seronegativos) com 50 anos de idade poderia esperar viver até aos 80,2 anos (Legarth et al., 2016).

De acordo com estes dados, podemos concluir que o tratamento antirretroviral permite prolongar consideravelmente a sobrevivência de um seropositivo, no entanto, o aumento da esperança de vida é diferente entre indivíduos, não podendo assim calcular o custo do TARV para um número de anos exato.

4.1.2 Estimativa de custo para prevenir HIV com a PrEP

A profilaxia de pré-exposição oral, ainda não foi implementada em Portugal, no entanto, atualmente, já estão a ser delineadas estratégias com vista à sua implementação. Segundo o Director do programa Nacional para a infeção HIV/SIDA, o governo, a Direção Geral de Saúde, o Infarmed e representantes da sociedade civil das associações ligadas ao ativismo do HIV estão em sintonia para disponibilizar a PrEP, tal como é recomendado pela Agência Europeia do Medicamento (que já autorizou em Portugal a venda dos vários fármacos utilizados como PrEP) (Agência Europeia do Medicamento, 2016; Infarmed., 2016). A necessidade de implementar a PrEP tem sido justificada por certos indicadores, como por exemplo, o número de indivíduos que se deslocam às urgências dos hospitais, a solicitar profilaxia pós exposição (PEP) (DGS, 2017). Outra das perspetivas que convém acompanhar são as metas definidas pela UNAIDS, que lançou um programa, designado de 90-90-90, que como o seu nome indica visa a que 90% dos indivíduos com HIV conheçam o seu diagnóstico, que 90% dos seropositivos recebam TARV e que 90% consiga alcançar a supressão viral, até 2030, exigindo a coordenação de programas de prevenção, deteção, tratamento e de profilaxia de pré-exposição (UNAIDS, 2017; Wang et al., 2016).

O custo da PrEP é um fator limitante à sua acessibilidade, sendo um dos fatores fundamentais para determinar a relação custo-efetividade (C. Hankins et al., 2015; S. B. Keller & Smith, 2011).

Embora a PrEP seja apreciavelmente mais cara do que a maioria dos outros métodos de prevenção, esta tem demonstrado ser altamente rentável, uma vez que, ao prevenir eficazmente novas infeções, permitindo deste modo economizar os gastos associados ao tratamento de uma possível infeção, que são efetivamente superiores aos custos da PrEP. O número de pessoas a quem a PrEP seria disponibilizada, também deve ser tido em conta como um fator condicionante, no custo-eficácia (C. Hankins et al., 2015). Uma análise no Reino Unido veio a comprovar a necessidade de se ter em conta este cuidado, tendo demonstrado que a PrEP não seria rentável se os indivíduos com menor risco de infeção tivessem, acesso gratuito a este método profilático. Como tal o custo de oferecer PrEP a um número elevado e indiscriminado de indivíduos, não seria compensatório porque não responderia a uma redução significativa nas novas infeções (Brady, 2016; C. Hankins et al., 2015; Paltiel et al., 2009).

Assim sendo, segundo as recomendações, a PrEP deve ser direcionada a todos indivíduos seronegativos numa população cuja incidência do HIV seja de pelo menos 2% ao ano ou em casos de relações serodiscordantes em que o parceiro seropositivo não se encontra sob um regime TARV (Centers for Disease Control and Prevention, 2014; Günthard et al., 2016).

Atualmente, o Truvada® tem um custo mensal de aproximadamente 400,00€ por individuo (Infarmed., 2016). No entanto, este cenário será facilmente alterado com a entrada dos genéricos no mercado português, uma vez que, a “Gilead” anunciou ter efetuado um acordo com o “Medicines Patent Pool” de forma a permitir que outras empresas pudessem desenvolver formulações genéricas menos dispendiosas, em troca de uma prerrogativa (McMahon et al., 2014).

Numa, análise completa dos custos atribuídos à introdução da PrEP no SNS, é necessário investigar todos os gastos associados (sejam eles diretos ou indiretos). Uma vez que a PrEP ainda não foi introduzida no SNS, esta análise será feita de acordo com um estudo Canadano que teve como objetivo avaliar os custos e potenciais benefícios da PrEP face ao tratamento antirretroviral de indivíduos infetados (Ouellet, Durand, Guertin, LeLorier, & Tremblay, 2015).

De acordo com o estudo, os custos diretos a ter em consideração, são:

- Custo anual do Truvada®, que em Portugal será respetivamente cerca de 4.800,00 € por individuo, considerando que faz uma toma diária;
- Custo proveniente da distribuição de preservativos, uma vez que a PrEP deve ser considerada como um conjunto de medidas preventivas;

- Custo associado às visitas periódicas ambulatoriais, onde estão incluídos os custos de enfermagem e testes laboratoriais para controlar os efeitos adversos e precaver as alterações do diagnóstico. Esta monitorização relativamente ao diagnóstico que é feito trimestralmente é especialmente importante uma vez que iniciar a PrEP na presença de um diagnóstico positivo para o HIV pode estimular o aparecimento de resistências, as quais devem ser fortemente evitadas para que não haja uma perda de controlo da epidemia (Günthard et al., 2016; Parikh & Mellors, 2016).

Relativamente aos custos indiretos, estimou-se a perda de 4h de trabalho por cada visita ambulatoria, que no final de um ano, assumindo um individuo que trabalhe cerca de 8h/dia, correspondeu a aproximadamente a 6 dias de trabalho por ano. (Ouellet et al., 2015). Nas visitas de ambulatório para além de serem consideradas as visitas trimestrais relativas ao diagnóstico, foram também consideradas as deslocações necessárias que o acompanhamento da PrEP exige.

Esta estimativa foi efetuada tendo em conta um cenário de um individuo que necessita de PrEP diariamente. No entanto, sabe-se que este método profilático deverá ser preferencialmente utilizado em períodos de maior risco de exposição ao HIV. De forma a completar esta análise, também devem ser estimados os custos relativos aos possíveis efeitos adversos que a aplicação da PrEP pode vir a causar, nomeadamente a presença de níveis tóxicos, potenciais resistências que poderão vir a ser desenvolvidas, ou outro tipo de complicações.

Em conclusão, para efetuar uma estimativa dos custos, a que a implementação da PrEP requer, é necessário considerar, os custos diretos e indiretos que são fortemente influenciados pelo contexto epidemiológico, o nível de adesão e da priorização do programa da PrEP. Após esta avaliação concluir-se-á, se a PrEP pode ou não ser considerada um método económico.

4.1.3 Estimativa do número de pessoas em Portugal que pretendiam beneficiar da PrEP

Em 2016, ainda que o número de novos casos de HIV tenha sofrido uma redução de 70% relativamente ao ano 2.000, foram diagnosticados e notificados cerca de 841 novos casos de infeção por HIV, em Portugal (DGS, 2017).

Esta epidemia Portuguesa é caracterizada por ser do tipo centralizado, uma vez

que afeta com maior prevalência populações com comportamentos de risco, nomeadamente: homens que fazem sexo com homens (cerca de 35% dos novos diagnósticos); casais heterossexuais (cerca de 57%); e usuários de drogas injetáveis (que, apesar da acentuada diminuição, contribuem estatisticamente com 4% nas novas infecções) (DGS, 2017).

Portugal necessita de acelerar o ritmo de atividades de prevenção e tratamento da infecção pelo HIV de modo a alcançar as metas da UNAIDS para o ano de 2020 (UNAIDS, 2017). Deste modo, é necessário desenvolver atividades específicas durante o ano 2017, tais como: a atualização ou elaboração das Recomendações Nacionais para o Tratamento e das Normas de Orientação Clínica para a Infecção (incluindo a Profilaxia Pré-Exposição e a Profilaxia Pós-Exposição) (DGS, 2017).

O projeto piloto português, para a implementação da PrEP em Portugal, encontra-se neste momento em fase de estruturação. Contudo, já foi reivindicada a intenção de seguir a prática internacional, ou seja, dar prioridade aos grupos de risco ao invés de se expandir a toda a população. Esta decisão de destacar os grupos de elevado risco, foi justificada por vários motivos, tais como: o custo elevado dos antirretrovirais associados à PrEP; os possíveis efeitos adversos da medicação (nomeadamente, em termos de sequelas ao nível da função renal) e a eficiência do impacto ser consideravelmente superior quando advém de uma implementação especificamente dirigida às populações de risco (Brady, 2016; C. Hankins et al., 2015; Jenness et al., 2016; McMahon et al., 2014).

Desta forma, seria fácil estimar o investimento necessário ao SNS para subsidiar a implementação da PrEP aos indivíduos de maior risco. O encargo financeiro resultaria de todos os gastos associados à PrEP, já referidos anteriormente, multiplicados pelo número de indivíduos potencialmente expostos ao risco de infecção, tendo em consideração o período em que estes mesmos indivíduos se encontram exposto.

No entanto, para além da dificuldade em selecionar os grupos prioritários, existe ainda a dificuldade de identificar na totalidade, quais os indivíduos pertencentes a cada um dos grupos. Desta forma, existe a tendência natural de que o acesso à PrEP seja livre, estando disponível a qualquer indivíduo que pretenda usa-la. Consequentemente, a PrEP poderá estar sujeita a um uso abusivo, tal como sucedeu com a pílula do dia seguinte, que apenas deveria ser utilizada com um método contraceutivo de urgência e, atualmente é utilizada como um método contraceutivo trivial.

Outro grande receio que advém da implementação da PrEP é a compensação do

risco, isto é, a adoção de comportamentos de risco pela proteção sentida ao abrigo da PrEP (Gross, 2016). Como exemplo, destaco a diminuição do uso do preservativo pelo conforto de proteção adquirido pela PrEP.

Se este panorama fosse realmente verificado, a PrEP seria necessária para muitos milhares de indivíduos e não apenas para os considerados, atualmente, grupos de risco. Consequentemente, o investimento terá que ser muito superior ao que se espera ser efetivamente necessário.

Contudo, tendo em consideração as recomendações (já referidas), a utilização da PrEP é recomendada a qualquer indivíduo inserido numa população cuja a incidência de HIV é de pelo menos 2% ano (Günthard et al., 2016; World Health Organization, 2015). Traduzindo este índice para a realidade portuguesa verifica-se que não se enquadra minimamente neste critério, uma vez que a população total corresponde a 10,3 milhões de habitantes com ocorrência de apenas 841 novos casos de infeção pelo HIV por ano (registados em 2016), correspondendo a cerca de 0,008 novos casos por 100 habitantes. Assim sendo, é perceptível que de acordo com as recomendações, a população portuguesa não é elegível para a PrEP, porém não é possível generalizar a incidência da infeção a toda a população, na medida em que existem grupos de risco já identificados, que contribuem com maior peso para esta incidência da infeção pelo HIV. No entanto não foi possível determinar a incidência da infeção pelo HIV nesses grupos devido à inexistência de dados relativamente à caracterização demográfica.

4.2. Implementação Mundial

Atualmente, a disponibilidade da PrEP encontra-se seriamente limitada, sendo que, menos de 5% dos indivíduos em risco substancial de infeção pelo HIV, têm a possibilidade de usufruir desta medida preventiva (UNAIDS, 2016c).

No entanto, um número crescente de países tem vindo a aderir à PrEP como método preventivo da infeção por HIV. Os Estados Unidos da América terão sido o primeiro país a aprovar o uso da PrEP, em 2012, com emissão de diretrizes clínicas 2 anos mais tarde. Hoje, os EUA representam o país com maior experiência na distribuição de PrEP (UNAIDS, 2016c). De acordo com CDC cerca de 1,2 milhões de indivíduos com risco substancial de infeção por HIV, especialmente HSH, encontram-se incluídos em programas de PrEP (Nguyen et al., 2015). A sua aceitação foi inicialmente lenta, devido à subsistência de vários fatores limitantes, como: a falta de consciencialização entre indivíduos de risco, isto é, a falta de noção do risco de infeção pelo HIV a que estão

sujeitos; o receio de possíveis efeitos adversos; a estigmatização social dos utilizadores de PrEP; baixa prescrição por parte dos médicos e, a falta de cobertura económica por parte dos seguros de saúde. Entre 2014 e 2015, a mediatização da PrEP despoletou um aumento exponencial da utilização de PrEP (particularmente notório em São Francisco) (Borquez, Klausner, Baggaley, & Beyrer, 2016; Pebody, 2015). Consequentemente, em 2015, verificou-se uma redução de 49% de novas infeções com HIV em relação aos últimos 4 anos (Pebody, 2015).

Em Dezembro de 2015, a África do Sul tornou-se o primeiro país da África subsaariana a aprovar uma regulamentação completa sobre a PrEP, nomeadamente sua inclusão no seu programa nacional do HIV (UNAIDS, 2016).

Em Janeiro de 2016, a França tornou-se o primeiro país da Europa a aderir à PrEP disponibilizando-a através do seu Sistema Nacional de Saúde (UNAIDS, 2016c). Uma sondagem do site gay Hornet, concluiu que, em França, 63% dos entrevistados adquiriria PrEP através da prescrição médica, 22% através de um estudo pesquisa (possivelmente Ipergay) e apenas 8% por via internet (Cairns, 2016). Neste momento, França encontra-se a projetar um novo estudo, 'Prévenir', com a finalidade de demonstrar a diminuição de diagnósticos de indivíduos HIV positivos, na região de Paris, após cobertura de 3000 HSH com risco potencial de infeção com recurso à PrEP. O estudo também pretende reunir dados que permitam avaliar a estratégia mais eficaz de sensibilizar imigrantes e outros grupos sociais que possuam uma baixa adesão relativamente à PrEP (Roger Pebody, 2017).

Atualmente, o número de países rendidos à PrEP encontra-se em crescente crescimento, destacando-se os seguintes países que acabaram de aprovar a implementação da PrEP: Austrália, Canadá, Quênia, Lesoto, Suazilândia, Malawi, Nova Zelândia, Peru, Escócia, África do Sul, Taiwan, Noruega, Tanzânia, Tailândia, Zâmbia e Zimbabwe (Israel, 2017).

No seguimento desta tendência de aprovação da PrEP, a Comissão Europeia, aprovou em 2016, a introdução de Truvada® (emtricitabina + tenofovir) como PrEP (Cairns, McCormack, & Molina, 2016). Esta aprovação encorajará muitos países membros da União Europeia a disponibilizar a PrEP nos seus sistemas nacionais de saúde, tendo em conta o seu custo e requisitos regulamentares nacionais (Cairns et al., 2016; Israel, 2017). Portugal é um exemplo desses países, encontrando-se na fase de avaliação para uma possível introdução da PrEP no SNS, neste momento, encontra-se em fase de análise custo-eficácia. (Cairns, 2017). A Bélgica, também, já anunciou a futura implementação da

PrEP.(Cairns, 2017).

Fora da Europa, o Brasil é outro exemplo de país que tenciona implementar brevemente a PrEP. O ministro da saúde, Dr. Ricardo Barros, anunciou na 7ª Assembleia Mundial da Saúde, em Genebra, que a PrEP irá ser disponibilizada pelo seu, Sistema Único de Saúde Unificado de forma gratuita, priorizando as populações-chave (já mencionadas) nomeadamente homens que fazem sexo com homens, travestis, transexuais, serodiscordantes e profissionais de sexo (Morgan, 2015). Marrocos também já manifestou a sua intenção de implementar a PrEP, encontrando-se em fase de negociação relativamente ao financiamento dos antirretrovirais que irão ser subsidiados pelo o Ministério da Saúde com o apoio do fundo Global (Cairns, 2017).

Apesar da globalização da PrEP, importa perceber que a introdução desta estratégia será diferente, consoante os recursos financeiros de cada país e tendo em conta o funcionamento do sistema de saúde. (Cairns, 2017). Nesse sentido, em França todas as taxas cobradas relativamente à PrEP são reembolsadas, salvo algumas exceções. Na Escócia e Noruega o acesso à PrEP é totalmente gratuito. Nos EUA, o acesso à PrEP depende da participação das seguradoras privadas ou públicas. (Cairns, 2017)

A realidade dos países em desenvolvimento é inevitavelmente outra, pois a acessibilidade à PrEP é limitada apenas às populações consideradas de alto risco, como é o caso do Quênia e da África do Sul. Na Tailândia, para usufruir da PrEP é necessário o pagamento diário de 1 dólar, porém as clínicas despendem gratuitamente a monitorização e testes necessários (Cairns, 2017; Morgan, 2015).

Nos últimos anos, verificou-se uma profunda progressão da PrEP. Estima-se que, em Outubro de 2016, aproximadamente 100.000 indivíduos usavam PrEP em mais de 30 países, sendo a maioria, 50.000 são proveniente dos EUA (Borquez et al., 2016). A UNAIDS define, como um dos objetivos, cobrir cerca de 3 milhões de indivíduos, em todo o Mundo, até ao ano 2020 (UNAIDS, 2017).

No entanto, a grande maioria dos países ainda não implementou a PrEP. Um dos principais fatores limitantes, será o custo dos antirretrovirais associados à PrEP bem como o custo proveniente de todos os custos hospitalares inerentes à sua implementação (visitas ambulatoriais periódicas, onde estão incluídos custos de enfermagem e testes laboratoriais para controlar os efeitos adversos e precaver de alterações do diagnóstico consequentemente de desenvolvimentos de resistências (S. B. Keller & Smith, 2011) .

Porém, são apontados outros aspetos limitantes à sua implementação, tais como: preocupações acerca da segurança da PrEP, o receio das resistências aos antirretrovirais, dificuldade na priorização das populações beneficiárias, fraca adesão e receio que a PrEP leve à compensação do risco. O estigma e discriminação a que certos grupos de população são expostos, geralmente contribuem para um acesso limitado aos serviços de saúde, levando a uma priorização e consciencialização inadequada. Em contrapartida, algumas comunidades de HSH, mais conscientes do papel ativo da PrEP, recorrem a outros meios informais, tais como a internet, para obter esta medida preventiva, pressionando assim a adesão do país à PrEP (Borquez et al., 2016).

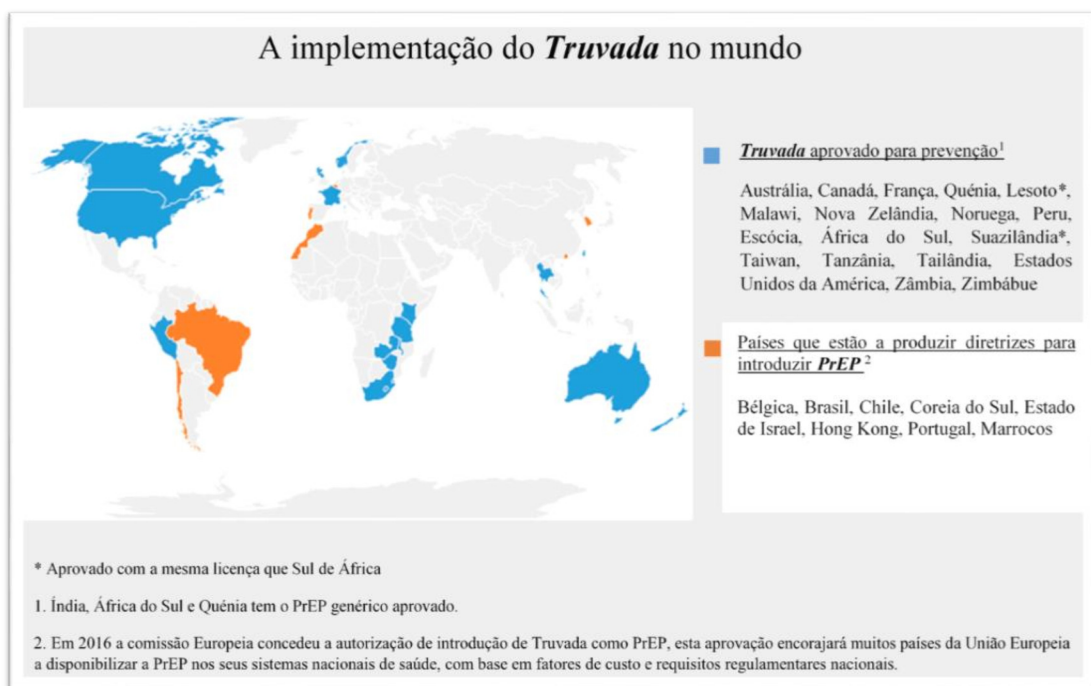


Figura 6: A implementação do *Truvada* no Mundo. Adaptado de AVAC: *global advocacy for HIV prevention* (2017)

Conclusão: Implementar PrEP em Portugal?

Considerando tudo o que já foi mencionado, a rentabilidade e custo efetividade referente à implementação da PrEP em Portugal, dependerá de uma análise custo-eficácia realista, que considere todos os custos da medicação e de toda a monitorização que a implementação da PrEP exige. Considerando sempre todos os fatores influentes na sua aplicação, bem como o impacto que terá no combate à epidemia do HIV (C. Hankins et al., 2015).

Inúmeras análises custo-efetividade revelaram resultados benéficos na implementação da PrEP (Buchbinder et al., 2014; Cambiano et al., 2017; Fonner et al., 2016; Gomez et al., 2013; Paltiel et al., 2009).

Deste modo, a OMS determinou que seria rentável, facultar a PrEP em situações cuja incidência de HIV fosse consideravelmente superior a 2 por cada 100 pessoas/ano, acrescentando ainda, que seria igualmente rentável, implementar este método preventivo em contextos onde a incidência de HIV seja menor a 2%. (World Health Organization, 2015).

Em Portugal, no ano 2016, é conhecido que ocorreram cerca de 841 casos não alcançando os referidos 2% de incidência de HIV. Contudo 39% destes novos casos correspondem a aproximadamente 328 novos infetados, que foram identificados como provenientes dos grupos de risco, os HSH e os consumidores de drogas injetáveis (DGS, 2017). Apesar de ter sido impossível determinar a incidência por não se conhecerem as dimensões destes grupos, é evidente que estes contribuem fortemente para o aumento dos infetados. Assim, uma possível implementação da PrEP dirigida unicamente às populações de maior risco, teria como resultado um forte impacto na redução do número de novas infeções, o que a longo prazo, irá permitir uma efetiva redução do número total de infetados. Se tais provisões viessem futuramente a concretizar-se, o investimento da implementação da PrEP, além de outros importantes benefícios, acabaria por ser reembolsado com a poupança conseguida com a TARV, que teria que ser disponibilizada aos entretanto “novos” seropositivos, cujo o valor é sensivelmente superior aos ARV associados à PrEP (Sc et al., 2011).

A acrescentar, deve-se ter também em conta que o tratamento com antirretrovirais nos indivíduos seropositivos é para ser feito durante toda a vida, enquanto que esta profilaxia é para ser tomada apenas em períodos de maior exposição ao risco (World Health Organization, 2015).

Todas estas economias poderão ser canalizadas para que se alarguem a outros grupos alvo e assim abreviar o fim deste flagelo do século XX que é o HIV, ou até mesmo virem a ser canalizadas para a descoberta de novos tratamentos ou para estudos de outras doenças epidémicas.

Em conclusão, é de salientar que o fator económico não deve de ser o único a ser considerado na decisão de uma possível implementação da PrEP, porque atendendo à capacidade de proteção que proporciona, perante a exposição ao risco é equivalente a uma dádiva cujo valor é inestimável, devendo este método profilático ser acessível a qualquer um, independentemente de ser ou não participado.

Bibliografia

- A.Arosa, F., M.Cardoso, E. ., & C.Pacheco, F. (2012). *fundamentos Imunologia* (Lidel). 2 edc.
- Abbas, U. L., Anderson, R. M., & Mellors, J. W. (2007). Potential impact of antiretroviral chemoprophylaxis on HIV-1 transmission in resource-limited settings. *PLoS ONE*, 2(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000875>
- Abdool, K. Q., Abdool Karim, S. S., Frohlich, J. a, Grobler, a C., Baxter, C., Mansoor, L. E., ... Group., T. (2010). Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science*, 329(2010), 1168–1174. <https://doi.org/10.1126/science.1193748>.Effectiveness
- Abdulai, M. A., Baiden, F., Adjei, G., Afari-asiedu, S., Adjei, K., Tawiah, C., & Newton, S. (2012). An assessment of the likely acceptability of vaginal microbicides for HIV prevention among women in rural Ghana. *Abdulai et Al. BMC Women's Health* 2012.
- Agencia Europeia do Medicamento, E. (2016). *Agência Europeia do Medicamento (EMA) recomenda a autorização de introdução no mercado do Truvada™ (emtricitabina / tenofovir disoproxil) para profilaxia pré-exposição (PrEP). AIDS Institute Clinical Guidelines.* (2015).
- American College of Obstetricians and Gynecologists and American Academy of Pediatrics. (2011). Prenatal and Perinatal Human Immunodeficiency Virus Testing: Expanded Recommendations. *Obstetrics and Gynecology*, 118(635), 405–410. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31822c99af>
- Anderson, P. L., Kiser, J. J., Gardner, E. M., Rower, J. E., Meditz, A., & Grant, R. M. (2011). Pharmacological considerations for tenofovir and emtricitabine to prevent HIV infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(2), 240–250. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq447>
- Arts, E. J., & Hazuda, D. J. (2012). HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(4). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007161>
- Avenue, N., & Grant, R. (2014). Use of Antiretrovirals for HIV Prevention: What Do We Know and what don't we know? *NIH Public Access*, 10(2), 142–151. <https://doi.org/10.1007/s11904-013-0157-9>.Use
- Azevedo Pereira, J. M. (2011). *Manual sobre sida - ciclo biologico de VIH* (4th ed.). portugal.
- Baeten, J. M., Donnell, D., Ndase, P., Mugo, N. R., Campbell, J. D., Wangisi, J., ... Celum, C. (2012). Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. *New England Journal of Medicine*, 367(5), 399–410. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1108524>
- Barre-Sinoussi, F., Chermann, J., Rey, F., Nugeyre, M., Chamaret, S., Gruest, J., ... Montagnier, L. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220(4599), 868–871. <https://doi.org/10.1126/science.6189183>
- Barroso, H., Meliço-Silvestre, A., & Taveira, N. (2014). *Microbiologia Medica*. (Lidel, Ed.).
- Bavinton, B. R., Jin, F., Mao, L., Zablotska, I., Prestage, G. P., & Grulich, A. E. (2015). Homosexual men in HIV serodiscordant relationships: implications for HIV treatment as prevention research. *J Int AIDS Soc*, 18, 19884. <https://doi.org/10.7448/ias.18.1.19884>
- Borquez, A., Klausner, J. D., Baggaley, R., & Beyrer, C. (2016). Implementation of pre-

- exposure prophylaxis for human immunodeficiency virus infection : progress and emerging issues in research and policy, *19*(Suppl 6), 1–7.
- Bowen, D., Lane, H., & Fauci, A. (1985). Immunopathogenesis of the acquired immunodeficiency syndrome. *Immunology*, *103*(11), 704–709.
- Brady, M. (2016). Pre-exposure prophylaxis as HIV prevention in the UK. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, *7*(3), 150–2.
<https://doi.org/10.1177/2040622316647612>
- Brenchley, J. M., Hill, B. J., Ambrozak, D. R., Price, D. A., Guenaga, F. J., Casazza, J. P., ... Koup, R. A. (2004). T-cell subsets that harbor human immunodeficiency virus (HIV) in vivo: implications for HIV pathogenesis. *Journal of Virology*, *78*(3), 1160–8. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.3.1160>
- Brenchley, J. M., Schacker, T. W., Ruff, L. E., Price, D. A., Taylor, J. H., Beilman, G. J., ... Douek, D. C. (2004). CD4⁺ T Cell Depletion during all Stages of HIV Disease Occurs Predominantly in the Gastrointestinal Tract. *The Journal of Experimental Medicine*, *200*(6), 749–759. <https://doi.org/10.1084/jem.20040874>
- Buchbinder, S. P., Glidden, D. V., Liu, A. Y., McMahan, V., Guanira, J. V., Mayer, K. H., ... Grant, R. M. (2014). pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men and transgender women: a secondary analysis of a phase 3 randomised control efficacy trial. *Lancet Infect Dis*, *14*(6), 468–475.
[https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(14\)70025-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(14)70025-8)
- Cairns, G. (2016). Cost is biggest barrier to PrEP in Europe, ECDC report declares. *Aidsmaps*.
- Cairns, G. (2017). Belgium, Portugal and Brazil will provide PrEP through its health services; Morocco announces PrEP study. *Aidsmap*.
- Cairns, G., McCormack, S., & Molina, J.-M. (2016). The European preexposure prophylaxis revolution. *Current Opinion in HIV and AIDS*, *11*(1), 74–9.
<https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000223>
- Cambiano, V., Field, N., Rodger, A., Phillips, A. N., Dunn, D., Ong, K. J., ... Phillips, A. N. (2017). Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men in the UK: a modelling study and health economic evaluation. *The Lancet Infectious Diseases*, *3099*(17), 1–10.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30540-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30540-6)
- Campos Hallal, R. I., & Carlos Raxach, J. (2015). Estratégias de prevenção da transmissão do HIV para casais sorodiscordantes. *Rev Bras Epidemiol Sep*, *18*(1), 169–182. <https://doi.org/10.1590/1809-4503201500050013>
- Carballo-diéguez, A., Bauermeister, J. A., Ventuneac, A., Dolezal, C., Balan, I., & Remien, R. H. (2010). NIH Public Access. *October*, *12*(6), 860–866.
<https://doi.org/10.1007/s10461-007-9301-0>.The
- Celum, C. L., Delany-moretlwe, S., Mcconnell, M., Rooyen, H. Van, Bekker, L., Kurth, A., ... Baeten, J. M. (2015). Rethinking HIV prevention to prepare for oral PrEP implementation for young African women, *18*(Suppl 3), 1–10.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2014). Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014 Clinical Practice Guideline. *Mmwr*, 1–67.
- Chen, Y. (2014). Treatment-related Optimistic Beliefs and Risk of HIV Transmission: A Review of Recent Findings, *10*(1), 79–88. <https://doi.org/10.1007/s11904-012-0144-6>.Treatment-related
- Clavel, F., Guetard, D., Chamaret, S., Rey, M., Laurent, A. G., Dauguet, C., ... Champalimaud, J. L. (1979). Isolation of a New Human Retrovirus African Patients with AIDS from West, *248*(1976).

- Cofin, J. ., Hughes, S., & Varmus, H. (1997). *Retroviruses and their Interactions with the Host Cell*.
- Cohen, M. S. (2001). HIV and Sexually Transmitted Diseases: Lethal Synergy. *Topics in HIV Medicine : A Publication of the International AIDS Society, USA*, 12(4), 104–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15516707>
- Cohen, M. S., McCauley, M., & Gamble, T. R. (2014). HIV treatment as prevention and HPTN 052. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 7(2), 99–105. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32834f5cf2>
- Coleman, R. L., & McLean, S. (2016). Commentary: the value of PrEP for people who inject drugs. *Journal of the International AIDS Society*, 19(7(Suppl 6)), 21112. <https://doi.org/10.7448/ias.19.7.21112>
- Committee for the oversight activities, I. of M. (2005). *Confronting AIDS. Institute of Medicine*. <https://doi.org/10.17226/661>
- Cottrell, M. L., & Kashuba, A. D. M. (2014). Topical microbicides and HIV prevention in the female genital tract. *Journal of Clinical Pharmacology*, 54(6), 603–615. <https://doi.org/10.1002/jcph.292>
- Cowan, F. M., Delany-Moretlwe, S., Sanders, E. J., Mugo, N. R., Guedou, F. A., Alary, M., ... Bekker, L. G. (2016). PrEP implementation research in Africa: What is new? *Journal of the International AIDS Society*, 19(Suppl 6). <https://doi.org/10.7448/IAS.19.7.21101>
- CROI. (2016). *conference on retroviruses and oportunistic infection*.
- das Neves, Nunes , Rodrigues, S. (2016). Nanomedicine in the development of anti-HIV microbicides.e. *Adv Drug Deliv*. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.01.017>.
- David, C. kno., H.Tan, D., P.Richard, H., & L. Anderson, P. (2016). *HIV-1 Infection With Multiclass Resistance Despite Preexposure Prophylaxis (PrEP)*.
- DGS. (2017). Programa Nacional para a infeção VIH, SIDA e Tuberculose - 2017. *Direc o-Geral Da Saúde*, 52.
- Dimitrov, D. T., Boily, M. C., Hallett, T. B., Albert, J., Boucher, C., Mellors, J. W., ... Van De Vijver, D. A. M. C. (2016). How much do we know about drug resistance due to PrEP use? Analysis of experts' opinion and its influence on the projected public health impact. *PLoS ONE*, 11(7), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158620>
- Dolling, D. I., Desai, M., McOwan, A., Gilson, R., Clarke, A., Fisher, M., ... PROUD Study Group. (2016). An analysis of baseline data from the PROUD study: an open-label randomised trial of pre-exposure prophylaxis. *Trials*, 17(1), 163. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1286-4>
- Dosekun, O., & Fox, J. (2010). An overview of the relative risks of different sexual behaviours on HIV transmission. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 5(4), 291–297. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833a88a3>
- Eisingerich, A. B., Wheelock, A., Gomez, G. B., Garnett, G. P., Dybul, M. R., & Piot, P. K. (2012). Attitudes and acceptance of oral and parenteral HIV preexposure prophylaxis among potential user groups: A multinational study. *PLoS ONE*, 7(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028238>
- Elion, R., & Coleman, M. (2016). The preexposure prophylaxis revolution: from clinical trials to routine practice: implementation view from the USA. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 11(1), 67–73. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000222>
- Escudero, D. J., Lurie, M. N., Kerr, T., Howe, C. J., & Marshall, B. D. L. (2014). HIV pre-exposure prophylaxis for people who inject drugs: A review of current results and an agenda for future research. *Journal of the International AIDS Society*, 17,

- 1–5. <https://doi.org/10.7448/IAS.17.1.18899>
- Eyer-silva, W. A., & Wa, E. (2003). A circuncisão masculina e a transmissão heterossexual do HIV Male circumcision and HIV heterosexual transmission, *37*(5), 678–686.
- Fiorentini, S., Giagulli, C., Caccuri, F., Magiera, A. K., & Caruso, A. (2010). HIV-1 matrix protein p17: A candidate antigen for therapeutic vaccines against AIDS. *Pharmacology and Therapeutics*, *128*(3), 433–444. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.08.005>
- Fonner, V. A., Dalglisch, S. L., Kennedy, C. E., Baggaley, R., O'Reilly, K. R., Koechlin, F. M., ... Grant, R. M. (2016). Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS (London, England)*, *30*(12), 1973–83. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001145>
- Ghezzi, S., Galli, L., Kajaste-Rudnitski, A., Turrini, F., Marelli, S., Toniolo, D., ... Vicenzi, E. (2013). Identification of TRIM22 single nucleotide polymorphisms associated with loss of inhibition of HIV-1 transcription and advanced HIV-1 disease. *Aids*, *27*(15), 2335–2344. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000432474.76873.5f>
- gilead. (2017). *TRUVADA for a Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) Indication*.
- Glidden, D. V., Mulligan, K., McMahan, V., Anderson, P. L., Guanira, J., Charialertsak, S., ... Grant, R. M. (2017). Recovery of Bone Mineral Density Following Discontinuation of Tenofovir-Based HIV Pre-Exposure Prophylaxis. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, *1*. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001475>
- Gomez, G. B., Borquez, A., Case, K. K., Wheelock, A., Vassall, A., & Hankins, C. (2013). The Cost and Impact of Scaling Up Pre-exposure Prophylaxis for HIV Prevention: A Systematic Review of Cost-Effectiveness Modelling Studies. *PLoS Medicine*, *10*(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001401>
- Goodreau, S. M., & Golden, M. R. (2007). Biological and demographic causes of high HIV and sexually transmitted disease prevalence in men who have sex with men. *Sexually Transmitted Infections*, *83*(6), 458–462. <https://doi.org/10.1136/sti.2007.025627>
- Govender, V., Mgodhi, N. M., Kiweewa, F. M., Nair, G., Mhlanga, F., & Siva, S. (2016). Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women. *The New England Journal of Medicine Original*, 1–12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506110>
- Grammen, C., Van Den Mooter, G., Appeltans, B., Michiels, J., Crucitti, T., Ariën, K. K., ... Brouwers, J. (2014). Development and characterization of a solid dispersion film for the vaginal application of the anti-HIV microbicide UAMC01398. *International Journal of Pharmaceutics*, *475*(1), e238–e244. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.08.054>
- Grant, R. M., & Liegler, T. (2015). Weighing the risk of drug resistance with the benefits of HIV preexposure prophylaxis. *Journal of Infectious Diseases*, *211*(8), 1202–1204. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu678>
- Gross, J. J. (2016). Sexual Behavior, Risk Compensation, and HIV Prevention Strategies Among Participants in the San Francisco PrEP Demonstration Project: A Qualitative Analysis of Counseling Notes. *HHS Public Access*, *34*(5), 352–359. <https://doi.org/10.1177/0963721414541462>.Self-Control
- Guise, A., Albers, E. R., & Strathdee, S. A. (2017). PrEP is not ready for our community, and our community is not ready for PrEP: pre-exposure prophylaxis for HIV for people who inject drugs and limits to the HIV prevention response.

- Addiction*, 112(4), 572–578. <https://doi.org/10.1111/add.13437>
- Günthard, H. F., Saag, M. S., Benson, C. A., Rio, C., Eron, J. J., Gallant, J. E., ... Gandhi, R. T. (2016). Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *Jama*, 316(2), 191–210. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.8900.Antiretroviral>
- Haberer, J. E. (2016). Current concepts for PrEP adherence in the PrEP revolution: from clinical trials to routine practice. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 11(1), 10–17. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000220>
- Hankins, C. A., & Dybul, M. R. (2013). The promise of pre-exposure prophylaxis with antiretroviral drugs to prevent HIV transmission : a review. *CURRENT OPINION*, 8(1), 50–58. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32835b809d>
- Hankins, C., Macklin, R., & Warren, M. (2015). Translating PrEP effectiveness into public health impact: Key considerations for decision-makers on cost-effectiveness, price, regulatory issues, distributive justice and advocacy for access. *Journal of the International AIDS Society*, 18(Suppl 3), 1–7. <https://doi.org/10.7448/IAS.18.4.19973>
- Hoff, C. C., Chakravarty, D., Bircher, A. E., Campbell, C. K., Grisham, K., Neilands, T. B., ... Dworkin, S. (2015). Attitudes Towards PrEP and Anticipated Condom Use Among Concordant HIV-Negative and HIV-Discordant Male Couples. *AIDS Patient Care STDS*, 29(7), 408–417. <https://doi.org/10.1089/apc.2014.0315>
- Igor, M., & Ferreira, B. (n.d.). Tratando HIV no futuro : novas drogas antirretrovirais, 91–95.
- Infarmed. (2017). *Medicamentos VIH/SIDA- Código Hospitalar Nacional do Medicamento - Dados de consumo de medicamentos reportados pelos Hospitais do SNS com gestão pública.*
- Infarmed., E. pela D. de I. e P. E. do. (2016). *MEDICAMENTO HOSPITALAR VIH.*
- Israel, B. (2017). Regulatory Status of Truvada for PrEP. *AVAC- Global Advocacy for HIV Prevention*. Retrieved from http://www.avac.org/sites/default/files/infographics/PrEP_regulatory_status_May2017.pdf
- Jenness, S. M., Goodreau, S. M., Rosenberg, E., Beylerian, E. N., Hoover, K. W., Smith, D. K., & Sullivan, P. (2016). Impact of the centers for disease control’s HIV preexposure prophylaxis guidelines for men who have sex with men in the United States. *Journal of Infectious Diseases*, 214(12), 1800–1807. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw223>
- Kashuba, A. D. M., Gengiah, T. N., Epi, M. S., Werner, L., Yang, K., White, N. R., ... Karim, S. S. A. (2015). Genital Tenofovir Concentrations Correlate With Protection Against HIV Infection in the CAPRISA 004 Trial : Importance of Adherence for Microbicide Effectiveness. *BASIC AND TRANSLATIONAL SCIENCE GenitalTenofovir*, 69(3), 264–269.
- Kasper;, D. L., Fauci;, A. S., Hauser;, S. L., Longo;, D. L., Jameson;, J. L., & Loscalzo, J. (2014). *Harrison- Manual de Medicina.* (McGrawhill, Ed.) (18th ed.).
- Keller, M. J., Mesquita, P. M., Marzinke, M. A., Teller, R., Espinoza, L., Atrio, J. M., ... Herold, B. C. (2016). A phase 1 randomized placebo-controlled safety and pharmacokinetic trial of a tenofovir disoproxil fumarate vaginal ring, (November 2015). <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000979>
- Keller, S. B., & Smith, D. M. (2011). The price of tenofovir-emtricitabine undermines the cost-effectiveness and advancement of pre-exposure prophylaxis. *AIDS (London, England)*, 25(18), 2308–10.

- <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32834d3cab>
- Kim, S. B., Yoon, M., Ku, N. S., Kim, M. H., Song, J. E., Ahn, J. Y., ... Choi, J. Y. (2014). Mathematical modeling of HIV prevention measures including pre-exposure prophylaxis on HIV incidence in South Korea. *PLoS ONE*, *9*(3), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090080>
- Kokolo, M. B., Fergusson, D. A., & Cameron, D. W. (2011). HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP)— A Quantitative Ethics Appraisal. *PLOS ONE*, *6*(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022497>
- Krakower, D. S., & Mayer, K. H. (2015). Pre-Exposure Prophylaxis to Prevent HIV Infection: Current Status, Future Opportunities and Challenges. *Drugs*, *75*(3), 243–251. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0355-4>
- Kruger, M. J., & Nell, T. A. (2017). Bone mineral density in people living with HIV: a narrative review of the literature. *AIDS Research and Therapy*, *14*(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s12981-017-0162-y>
- Lackner, A. A., Lederman, M. M., & Rodriguez, B. (2012). HIV pathogenesis: The host. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *2*(9), 1–23. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007005>
- Legarth, R. A., Ahlström, M. G., Kronborg, G., Larsen, C. S., Pedersen, C., Pedersen, G., ... Obel, N. (2016). Long-Term Mortality in HIV-Infected Individuals 50 Years or Older: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Jaids*, *71*(2), 213–8. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000825>
- Lehman, D. A., Baeten, J. M., McCoy, C. O., Weis, J. F., Peterson, D., Mbari, G., ... Matesen, F. A. (2015). Risk of drug resistance among persons acquiring HIV within a randomized clinical trial of single-or dual-agent preexposure prophylaxis. *Journal of Infectious Diseases*, *211*(8), 1211–1218. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu677>
- Lei, J. H., Liu, L. R., Wei, Q., Yan, S. B., Yang, L., Song, T. R., ... Han, P. (2015). Circumcision status and risk of HIV acquisition during heterosexual intercourse for both males and females: A meta-analysis. *PLoS ONE*, *10*(5), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125436>
- Liao, F., Xu, H., Torrey, N., Road, P., & Jolla, L. (2015). PrEP for Africa: What we have learnt and what is needed to move to program implementation. *HHS Public Access*, *2*(74), 80–86. <https://doi.org/10.1126/scisignal.274pe36>
- Liu, C. M., Prodger, J. L., Tobian, A. A. R., Abraham, A. G., Kigozi, G., Hungate, B. A., ... Price, L. B. (2017). Penile Anaerobic Dysbiosis as a Risk Factor for HIV Infection. *mBio*, *8*(4), e00996-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.00996-17>
- Liu, H., Su, Y., Zhu, L., Xing, J., Wu, J., & Wang, N. (2014). Effectiveness of ART and condom use for prevention of sexual HIV transmission in serodiscordant couples: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, *9*(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111175>
- Lopes, A. R., Martins, C., Cruz, J. P., Mendão, L., Ventura, M. Â., Farinha, H., ... Lucas, R. (2008). Boas práticas de farmácia hospitalar, 1–260. <https://doi.org/XXXXXX/99>
- Loutfy, M. R., & Walmsley, S. L. (2002). Salvage antiretroviral therapy in HIV infection. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *3*(2), 81–90. <https://doi.org/10.1517/14656566.3.2.81>
- M.Marrazzo, J., Del Rio, C., & R.Holgrave, D. (2014). *HIV Prevention in Clinical Care Settings 2014 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel*. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.7999>
- Maffioli, E. M. (2017). Is traditional male circumcision effective as an HIV prevention

- strategy? Evidence from Lesotho. *PLoS ONE*, 12(5), 1–15.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177076>
- Malcolm, R. K., Veazey, R. S., Geer, L., Lowry, D., Fetherston, S. M., Murphy, D. J., ... Moore, J. P. (2012). Sustained Release of the CCR5 Inhibitors CMPD167 and Maraviroc from Vaginal Rings in Rhesus Macaques. *AAC*, 2251–2258.
<https://doi.org/10.1128/AAC.05810-11>
- Marfatia, Y. S., Pandya, I., & Mehta, K. (2015). Condoms: Past, present, and future. *Indian Journal of Sexually Transmitted*. <https://doi.org/10.4103/0253-7184.167135>
- Margolis, L., & Shattock, R. (2006). Selective transmission of CCR5-utilizing HIV-1: the “gatekeeper” problem resolved? *Nature Reviews. Microbiology*, 4(4), 312–7.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro1378>
- Markey, P. M., Racine, S. E., Markey, C. N., Hopwood, C. J., Keel, P. K., Burt, S. A., ... Lansing, E. (2015). HHS Public Access, 6(3), 300–308.
<https://doi.org/10.1177/1948550614552729.Behavior>
- Marrazzo, J. M., Ramjee, G., Richardson, B. A., Gomez, K., Mgodhi, N., Nair, G., ... Chirenje, Z. M. (2015). Tenofovir-Based Preexposure Prophylaxis for HIV Infection Among African Women. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 70(7), 444–446. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000466878.37011.6f>
- Martin, M., Vanichseni, S., Suntharasamai, P., Sangkum, U., Mock, P. A., Chaipung, B., ... Choopanya, K. (2017). Factors associated with the uptake of and adherence to HIV pre-exposure prophylaxis in people who have injected drugs: an observational, open-label extension of the Bangkok Tenofovir Study. *The Lancet HIV*, 4(2), e59–e66. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(16\)30207-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(16)30207-7)
- Martin, M., Vanichseni, S., Suntharasamai, P., Sangkum, U., Mock, P. A., Leethochawalit, M., ... Bangkok Tenofovir Study Group. (2015). The impact of adherence to preexposure prophylaxis on the risk of HIV infection among people who inject drugs. *Aids*, 29(7), 819–824.
<https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000613>
- Mayer, K. H., & Ramjee, G. (2015). The current status of the use of oral medication to prevent HIV transmission. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 10(4), 226–232.
<https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000170>
- McMahon, J. M., Myers, J. E., Kurth, A. E., Cohen, S. E., Mannheimer, S. B., Simmons, J., ... Haberer, J. E. (2014). Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for prevention of HIV in serodiscordant heterosexual couples in the United States: opportunities and challenges. *AIDS Patient Care and STDs*, 28(9), 462–74.
<https://doi.org/10.1089/apc.2013.0302>
- McMichael, A. J., Borrow, P., Tomaras, G. D., Goonetilleke, N., & Haynes, B. F. (2010). The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10(1), 11–23.
<https://doi.org/10.1038/nri2674.The>
- Miller, C. J., Li, Q., Abel, K., Kim, E., Ma, Z., Wietgreffe, S., ... Shore, M. D. (2005). Propagation and Dissemination of Infection after Vaginal Transmission of Simian Immunodeficiency Virus. *Virology*, 79(14), 9217--9227.
<https://doi.org/10.1128/JVI.79.14.9217>
- Mills, A., Arribas, J. R., Andrade-Villanueva, J., DiPerri, G., Van Lunzen, J., Koenig, E., ... McCallister, S. (2016). Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet. Infectious Diseases*, 16(1), 43–52.

- [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00348-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00348-5)
- Ministério da Saúde. (2017). *PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO (PrEP) DE RISCO À INFECÇÃO PELO HIV*.
- Monedi, C., Mid, A. D., Oketch, P. M., Pharm, B., & Makanda, M. (2013). Preexposure Prophylaxis for HIV infection among African Women. *NIH Public Access*, 367(5), 411–422. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1202614>. Preexposure
- Morgan, S. (2015). PrEP: The Pathway to Global Access.
- Morton, J. F., Celum, C., Njoroge, J., Nakyanzi, A., Wakhungu, I., Tindimwebwa, E., ... Partners Demonstration Project Team. (2017). Counseling Framework for HIV-Serodiscordant Couples on the Integrated Use of Antiretroviral Therapy and Pre-exposure Prophylaxis for HIV Prevention. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*, 74 Suppl 1(Suppl 1), S15–S22. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001210>
- Nachega, J. B., Uthman, O. A., Mofenson, L. M., Anderson, J. R., Kanters, S., Renaud, F., ... Mills, E. J. (2017). Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate-Based Antiretroviral Therapy Regimens in Pregnancy for HIV-Infected Women and Their Infants. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 76(1), 1. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001359>
- Naif, H. M. (2013). Pathogenesis of HIV infection. *Infectious Disease Reports*, 5(SUPPL.1), 26–30. <https://doi.org/10.4081/idr.2013.s1.e6>
- Nayak, D., Roth, T. L., & Mcgavern, D. B. (2014). Safety of Oral Tenofovir Disoproxil Fumarate-Based Pre- Exposure Prophylaxis for HIV Prevention, 15(2), 367–402. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120240>. Microglia
- Nguyen, P., Follansbee, S., Hare, C. B., Volk, J. E., Marcus, J. L., Phengrasamy, T., & Blechinger, D. (2015). No New HIV Infections with Increasing Use of HIV Preexposure Prophylaxis in a Clinical Practice Setting, 1–10. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.640094>
- Nutan, S. K. G. and. (2013). No TiClinical use of vaginal or rectally applied microbicides in patients suffering from HIV/AIDS. *Stle*.
- Oliveira, J. (2014). *Infeção VIH/SIDA- Historia natural da infeção VIH*. (H. Lecour & R. Sarmiento e Castro, Eds.).
- Ouellet, E., Durand, M., Guertin, J. R., LeLorier, J., & Tremblay, C. L. (2015). Cost effectiveness of “on demand” HIV pre-exposure prophylaxis for non-injection drug-using men who have sex with men in Canada. *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology = Journal Canadien Des Maladies Infectieuses et de La Microbiologie Médicale*, 26(1), 23–9. <https://doi.org/10.1155/2015/964512>
- Paltiel, A. D., Freedberg, K. A., Scott, C. A., R, B., Losina, E., Wang, B., ... Walensky, R. P. (2009). HIV Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) in the United States: Impact on Lifetime Infection Risk, Clinical Outcomes, and Cost-effectiveness. *Clinical Infectious Diseases*, 48(6), 806–815. <https://doi.org/10.1086/597095>. HIV
- Parikh, U. M., & Mellors, J. W. (2016). Should we fear resistance from tenofovir/emtricitabine preexposure prophylaxis? *Current Opinion in HIV and AIDS*, 11(1), 49–55. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000209>
- Patel, P., Borkowf, C. B., Brooks, J. T., Lasry, A., Lansky, A., & Mermin, J. (2014). Estimating per-act HIV transmission risk. *Aids*, 28(10), 1509–1519. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000298>
- Pebody, R. (2015). PrEP, 12. Retrieved from <http://www.aidsmap.com/What-is-PrEP/page/2983348/>

- Peeters, M., Courgnaud, V., Abela, B., Auzel, P., Pourrut, X., Bibollet-Ruche, F., ... Delaporte, E. (2002). Risk to human health from a plethora of Simian immunodeficiency viruses in primate bushmeat. *Emerging Infectious Diseases*, 8(5), 451–457. <https://doi.org/10.3201/eid0805.010522>
- Perelman, J., Alves, J., Miranda, A. C., Mateus, C., Mansinho, K., Antunes, F., ... Pereira, J. (2013). Direct treatment costs of HIV/AIDS in Portugal. *Revista de Saude Publica*, 47(5), 865–872. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047004598>
- Peter, S., Kibira, S., Sandøy, I. F., Daniel, M., Atuyambe, L. M., & Makumbi, F. E. (2016). A comparison of sexual risk behaviours and HIV seroprevalence among circumcised and uncircumcised men before and after implementation of the safe male circumcision programme in Uganda. *BMC Public Health*, 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2668-3>
- Pilcher, C. D., Joaki, G., Hoffman, I. F., Martinson, F. E., Mapanje, C., Stewart, P. W., ... Cohen, M. S. (2007). Amplified transmission of HIV-1: comparison of HIV-1 concentrations in semen and blood during acute and chronic infection. *Aids*, 21(13), 1723–1730. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3281532c82>
- Rodger, A., Bruun, T., Weait, M., Vernazza, P., Collins, S., Estrada, V., ... The PARTNER Study Group. (2012). Partners of people on ART -a New Evaluation of the Risks (The PARTNER study): design and methods. *BMC Public Health*, 2, 296. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-296>
- Roger Pebody. (2017). France's next PrEP study aims to assess the wider impact of PrEP on the HIV epidemic.
- Rosario, I. J., & Kasabwala, K. (2015). Circumcision as a Strategy to Minimize HIV Transmission Centers for Disease Control. *MEN'S HEALTH (J MULHALL, SECTION EDITOR)*, (2013), 285–290. <https://doi.org/10.1007/s11934-013-0343-8>
- Ruiz-Caro, R., Notario-Pérez, & Fernando Veiga-Ochoa, M.-D. (2017). Historical development of vaginal microbicides to prevent sexual transmission of HIV in women: from past failures to future hopes. *Dovepress*.
- Sagaon-Teyssier, L., Suzan-Monti, M., Demoulin, B., Capitant, C., Lorente, N., Preau, M., ... Spire, B. (2016). Uptake of PrEP and condom and sexual risk behavior among MSM during the ANRS IPERGAY trial. *AIDS Care*, 121(April), 1–8. <https://doi.org/10.1080/09540121.2016.1146653>
- Sc, M., Casapia, M., Guanira-carranza, J. V., Maria, E., Ph, D., Postle, B., ... Mcconnell, J. J. (2011). Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men, 363(27), 2587–2599. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011205>.Preexposure
- Sharp, P. M., & Hahn, B. H. (2011). Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 1(1), 1–22. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006841>
- Solomon, M. M., Schechter, M., Liu, A. Y., McManhan, V. M., Guanira, J. V, Hance, R. J., ... iPrEx Study Team. (2016). The Safety of Tenofovir-Emtricitabine for HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) in Individuals With Active Hepatitis B. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*, 71(3), 281–6. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000857>
- Spinner, C. D., Boesecke, C., Zink, A., Jessen, H., Stellbrink, H. J., Rockstroh, J. K., & Esser, S. (2016). HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans. *Infection*, 44(2), 151–158. <https://doi.org/10.1007/s15010-015-0850-2>
- Straten, A. Van Der, Damme, L. Van, Haberer, J. E., & Bangsberg, D. R. (2012).

- Unraveling the divergent results of pre-exposure prophylaxis trials for HIV prevention. *Abdulai et Al. BMC Women's Health* 2012, (January), 13–19. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283522272>
- Svicher, V., Ceccherini-Silberstein, F., Antinori, A., Aquaro, S., & Perno, C. F. (2014). Understanding HIV compartments and reservoirs. *Current HIV/AIDS Reports*, 11(2), 186–194. <https://doi.org/10.1007/s11904-014-0207-y>
- Taveira, N., Borrego, P., & Bartolo, I. (2011). *Manual sobre sida- biologia molecular de vih*. (Permanyer, Ed.) (4th ed.). portugal.
- Tetteh, R. A., Yankey, B. A., Nartey, E. T., Lartey, M., Leufkens, H. G. M., & Dodoo, A. N. O. (2017). Pre-Exposure Prophylaxis for HIV Prevention: Safety Concerns. *Drug Safety*, 40(4), 273–283. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0505-6>
- Thigpen, M. C., Kebaabetswe, P. M., Paxton, L. A., Smith, D. K., Rose, C. E., Segolodi, T. M., ... Brooks, J. T. (2012). Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*, 367(5), 423–434. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110711>
- Tobian, A. A. R., Kacker, S., & Quinn, T. C. (2014). Male Circumcision: A Globally Relevant but Under-Utilized Method for the Prevention of HIV and Other Sexually Transmitted Infections. *HHS Public Access*.
- unaids. (2016). *No Title*.
- UNAIDS. (2015a). Do No Harm, Health, Human Rights and People Who Use Drugs. *United Nations*, 1–144. Retrieved from http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/donoharm_en.pdf
- UNAIDS. (2015b). Focus on location and population, 1–260. Retrieved from http://www.unaids.org/sites/default/files/media/documents/WAD2015_report.pdf
- UNAIDS. (2016). Global AIDS. *Aids*, 17 Suppl 4, S3-11. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.15.5781>
- UNAIDS. (2016). Global AIDS Update 2016, (March), 422. [https://doi.org/ISBN 978-92-9253-062-5](https://doi.org/ISBN%20978-92-9253-062-5)
- UNAIDS. (2016). Prevention Gap Report 2016. *Unaid*s, 286. Retrieved from http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2016-prevention-gap-report_en.pdf
- UNAIDS. (2017). Ending AIDS: Progress towards the 90-90-90 targets, 1–198. *UNAIDS Report on the global AIDS epidemic | 2012*. (2012).
- van de Vijver, D. A. M. C., Nichols, B. E., Abbas, U. L., Boucher, C. A. B., Cambiano, V., Eaton, J. W., ... Hallett, T. B. (2013). Preexposure prophylaxis will have a limited impact on HIV-1 drug resistance in sub-Saharan Africa. *Aids*, 27(18), 2943–2951. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000433237.63560.20>
- Vasconcelos, C., & Oliveira, J. (2016). Recomendações portuguesas para o tratamento da infecção VIH, 1–102.
- Venter, W. D. F., Cowan, F., Black, V., Rebe, K., & Bekker, L. G. (2015). Pre-exposure prophylaxis in Southern Africa: Feasible or not? *Journal of the International AIDS Society*, 18(Suppl 3), 1–7. <https://doi.org/10.7448/IAS.18.4.19979>
- Vicenzi, E., & Poli, G. (2013). Novel factors interfering with human immunodeficiency virus-type 1 replication in vivo and in vitro. *Tissue Antigens*, 81(2), 61–71. <https://doi.org/10.1111/tan.12047>
- Walker, M., Kublin, J. G., & Zunt, J. R. (2009). Pharmacokinetic evaluation of tenofovir disoproxil fumarate released from an intravaginal ring in pig-tailed macaques after 6 months of continuous use, 42(1), 115–125. <https://doi.org/10.1086/498510>. Parasitic
- Wang, H., Wolock, T. M., Carter, A., Nguyen, G., Kyu, H. H., Gakidou, E., ... Zuhlke,

- L. J. (2016). Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980–2015: the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet HIV*, 3(8), e361–e387. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(16\)30087-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(16)30087-X)
- Weis, J. F., Baeten, J. M., McCoy, C. O., Warth, C., Donnell, D., Thomas, K. K., ... Lehman, D. A. (2016). Preexposure prophylaxis-selected drug resistance decays rapidly after drug cessation. *AIDS (London, England)*, 30(1), 31–35. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000915>
- Weiss, R. A. (2008). On Viruses, Discovery, and Recognition. *Cell*, 135(6), 983–986. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.11.022>
- Wersom, E. S. S. ., Motta, L. R. ., Bazzo, M. L., Franchini, M., & Ferreira, J. O. D. C. (2013). Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV. *Ministério Da Saúde; Secretaria de Vigilância Em Saúde; Departamento de DST, Aids E Hepatites Virais*, 5–55.
- Whiteside, Y. O., Harris, T., Scanlon, C., Clarkson, S., & Duffus, W. (2011). Self-Perceived Risk of HIV Infection and Attitudes About Preexposure Prophylaxis Among Sexually Transmitted Disease Clinic Attendees in South Carolina. *AIDS Patient Care and STDs*, 25(6), 365–370. <https://doi.org/10.1089/apc.2010.0224>
- Wilkinson D1, Tholandi M, Ramjee G, R. G. (2002). Nonoxynol-9 spermicide for prevention of vaginally acquired HIV and other sexually transmitted infections: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials including more than 5000 women.
- wilton, J., Senn, H., Sharma, M., & Tan, D. H. (2015). Pre-exposure prophylaxis for sexually-acquired HIV risk management: a review. *AIDS – Research and Palliative Care*, 7, 125–136. <https://doi.org/10.2147/HIV.S50025>
- World Health Organization. (2015). Guidelines Guideline on When To Start Antiretroviral Therapy and on Pre-Exposure Prophylaxis for Hiv. *World Health Organization*, (September), 78. https://doi.org/978_92_4_150956_5
- World Health Organization. (2016). *HIV/AIDS-Data and statistics*.
- Yi, S., Tuot, S., Mwai, G. W., Ngin, C., Chhim, K., Pal, K., ... Mburu, G. (2017). Awareness and willingness to use HIV pre-exposure prophylaxis among men who have sex with men in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the International AIDS Society*, 20(1), 1–27. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.7448/IAS.20.1.21580>
- Yogesh S. Marfatia, Sheethal K. Jose, Reema R. Baxi, and R. J. S. (2017). Pre- and post-sexual exposure prophylaxis of HIV: An update. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and Aids*.
- Yu, M., & Vajdy, M. (2011). Mucosal HIV transmission and vaccination strategies through oral compared to vaginal and rectal routes. *Pharm Res*, 10(8), 1181–1195. <https://doi.org/10.1517/14712598.2010.496776>
- Zerhouni, E. (2004). Rethinking the Heterosexual Infectivity of HIV-1. *Science*, 306(5703), 1895. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70156-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70156-7)

Anexos

Anexo 1: Recomendações para iniciar a PrEP. Adaptado do Centers for Disease Control and Prevention (2014)

1. Especialmente para homens que fazem sexo com homens e transsexuais:

- Casais serodiscordantes cujo o parceiro infetado não atingiu a supressão da carga viral
- Indivíduos cujo o status para o HIV do parceiro é desconhecido
- DST recente (últimos 6 meses)
- Múltiplos parceiros sexuais
- Historial de utilização irregular de preservativo
- Prostituição
- Utilizadores recorrentes de Prep
- Historial de relações sexuais sob influência de álcool e drogas recreativas

2. Especialmente para mulheres e homens heterossexuais:

- Casais serodiscordantes cujo o parceiro infetado não atingiu a supressão da carga viral
- Parceiros cujo o status para o HIV é desconhecido
- DST recente (últimos 6 meses)
- Múltiplos parceiros sexuais
- Historial de utilização irregular de preservativo
- Prostituição
- Casais serodiscordantes a tentar engravidar
- Utilizadores recorrentes de PrEP
- Historial de relações sexuais sob influência de álcool e drogas recreativas

3. Indivíduos que injetam drogas:

- Seronegativo cujo parceiro é consumidor de drogas injetáveis de status HIV positivo/desconhecido
- Partilha de seringas e equipamento de preparação de medicamentos (últimos 6 meses)

4. Qualquer individuo cuja incidência de HIV é pelo menos 2% ao ano ou parceiros seronegativos para HIV de indivíduos infetados que não possuem supressão viral.