INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PROFILAXIA DE PRÉ-EXPOSIÇÃO DA INFEÇÃO POR HIV

TRABALHO SUBMETIDO POR

Raquel Salazar Albuquerque Rodrigues Canhões

para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por

Professor Doutor Nuno Taveira

Outubro 2013

Agradecimentos

A Deus;

Aos meus pais, Alda e Rogério, não só por proporcionarem a oportunidade de chegar a este dia, como também, por todo o amor e apoio incondicional, especialmente nestes últimos meses;

A todos os meus amigos, pelo carinho, pelo apoio e pelos momentos de alegria que partilhámos: Ana Bernardino, Ana Calheiros, Ana Tavares, Isabel Caiado, Madalena Perdigão, Margarida Rocha, Maria Alarcão, Marta Lanhoso e Rita Martins;

A todos os que tornaram melhores os meus dias de faculdade, principalmente: Carolina Alves, David Baptista, Inês Canelas e Melvin Gracias;

Em particular, um grande obrigado à Ana Castelão, que me acompanhou de forma incansável nestes últimos meses tonando a realização desta monografia mais fácil;

Por último e, não menos importante, um especial agradecimento ao Professor Doutor Nuno Taveira por ter acreditado em mim e por todas as críticas construtivas, o que permitiu uma melhoria constante deste trabalho.

Resumo

A redução consistente do número de infeções pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) requer a implementação de novas estratégias preventivas. A profilaxia de pré-exposição (PrEP) da infeção por HIV consiste em intervenções que previnem a infeção num indivíduo antes de uma exposição de elevado risco. Entre as intervenções mais estudadas estão a circuncisão masculina, a administração oral preventiva de antirretrovirais e a utilização de microbicidas.

De uma forma geral, as diferentes modalidades de PrEP são eficazes, reduzindo o risco de infeção e proporcionando benefícios clínicos. Os resultados menos favoráveis dos microbicidas e da toma preventiva de antirretrovirais explicam-se pela baixa adesão, pelo que, desta forma, a implementação de estratégias que promovam uma maior adesão é crucial para o sucesso da PrEP.

A profilaxia antes da exposição a um comportamento de risco é uma estratégia promissora na prevenção da infeção por HIV e consequente combate da epidemia por este retrovírus.

Palavras-chave: Adesão terapêutica; Antirretrovirais; Infeção por HIV; PrEP;

Abstract

Consistent reduction in the number of infections by human immunodeficiency virus (HIV) requires the implementation of new preventive strategies. The HIV infection pre-exposure prophylaxis (PrEP) consists of interventions that prevent infection in an individual before a high risk exposure. Among these interventions, the better studied are male circumcision, oral administration of antiretroviral drugs and preventive use of microbicides.

In general, the different methods of PrEP are effective, reducing the risk of infection and providing clinical benefits. The less favorable results of microbicides and administration of preventive antiretroviral drugs are explained by poor adherence, which makes the implementation of strategies to promote greater adherence crucial to the success of PrEP.

Prophylaxis before exposure to a high risk behavior is a promising strategy in the prevention of HIV infection and against HIV incidence.

Keywords: Adherence; Antiretroviral drugs; HIV infection; PrEP;

Índice Geral

Agradecimentos 3
Resumo 5
Abstract 6
Índice de Figuras: 9
Índice de Tabelas: 10
Lista de abreviaturas 11
1. Introdução 13
2. Vírus da Imunodeficiência Humana e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida . 15
2.1. Estrutura e genoma do HIV 15
2.2. Ciclo biológico do HIV 16
2.3. História natural da infeção por HIV 18
2.4. Epidemiologia da infeção por HIV 20
3. Terapêutica antirretroviral 23
3.1. Antirretrovirais disponíveis na terapêutica do HIV 24
3.1.1. Mecanismo de ação dos inibidores da transcriptase reversa 25
3.1.2. Mecanismo de ação dos inibidores da protease 26
3.1.3. Mecanismo de ação dos inibidores da integrasse 26
3.1.4. Mecanismo de ação dos inibidores de entrada 26
4. Profilaxia de pré-exposição da infeção por HIV (Pre-Exposure Prophylaxis - PrEP) 29
5. Meta-análise de estudos PrEP 33
5.1. Circuncisão médica masculina como estratégia de PrEP 34
5.2. A eficácia de PrEP utilizando antirretrovirais de administração oral 36
5.2.1. Qual a influência da terapêutica antirretroviral em HIV positivos na redução do risco de transmissão? 37
5.2.2. Partners PrEP Study – Qual a eficácia do TDF e TDF/FTC na prevenção do HIV? 38
5.2.3. FEM-PrEP – O TDF/FTC reduz o risco de seroconversão em mulheres africanas? 40
5.2.4. TDF2 – Qual a eficácia do TDF em indivíduos heterossexuais? 41
5.2.5. iPrEx – Eficácia de PrEP em homossexuais 42

5.2.6. Bangkok Tenofovir Study – PrEP em consumidores de drogas injetáveis…. 43
5.3. A eficácia de PrEP utilizando microbicidas 45
5.3.1. CAPRISA 004 – Gel vaginal de tenofovir 1%. Será uma estratégia PrEP segura e eficaz? 48
5.3.2. HPTN 035 – Gel PRP2000 5% vs. BufferGel vs. Placebo 48
5.4. A influência da adesão à terapêutica na eficácia de PrEP 49
5.5. A segurança do Tenofovir, Tenofovir/Emtricitabina..... 56
5.6. Infeções por vírus resistentes ao TDF e TDF/FTC..... 58
6. Hipóteses explicativas para os diferentes resultados dos estudos PrEP..... 61
7. Próximas estratégias de PrEP..... 63
8. Modelos matemáticos para as diferentes intervenções em PrEP 65
9. A influência de questões éticas nos estudos PrEP..... 67
10. Conclusão 69
Bibliografia..... 71

Índice de Figuras:

Figura 1: Ciclo de vida do HIV. 17
Figura 2: História natural da infeção por HIV. 18
Figura 3: Progressão da doença por HIV.. 20
Figura 4: Prevalência mundial do HIV. 21
Figura 5: Locais onde os ARV atuam. 27
Figura 6: Infeção na mucosa vaginal e potenciais pontos de intervenção dos microbicidas 47

Índice de Tabelas:

Tabela 1: Antirretrovirais disponíveis. A sua classificação está de acordo com a fase do ciclo de vida onde atuam. 24
Tabela 2: Redução da incidência por HIV nos diferentes estudos de PrEP useo ARV sob forma farmacêutica oral. 44
Tabela 3: Redução da incidência por HIV nos diferentes estudos de PrEP usando microbicidas. 49
Tabela 4: Taxa de adesão à terapêutica nos diferentes estudos através de vários métodos..... 54
Tabela 5: Taxa de adesão à terapêutica microbicida nos diferentes estudos através de vários métodos. 55
Tabela 6: Eficácia ajustada à adesão nos diferentes estudos.....60

Lista de abreviaturas

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

ANITRs – Análogos Inibidores Nucleósidos da Transcriptase Reversa

ANNITRs - Análogos Inibidores Não-Nucleósidos da Transcriptase Reversa

ANtITRs - Análogos Inibidores Nucleótidos da Transcriptase Reversa

ARN – Ácido Ribonucleico

ARNm – Ácido Ribonucleico mensageiro

ARV – Antirretrovirais

CDC – *Centers for Disease Control e Prevention*

CM – Circuncisão Masculina

DSTs – Doenças Sexualmente Transmissíveis

FDA – *Food e Drug Administration*

FTC – Emtricitabina

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

IE – Inibidores de Entrada

IP – Inibidores da Protease

MEMS – *Medication Event Monitoring System*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PrEP – *Pre-exposure Prophylaxis*

SIDA- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SU – Glicoproteína de Superfície

SVA – Síndrome Viral Aguda

TAM – Mutações dos Análogos de Timidina

TARV – Terapêutica Antirretroviral

TARVc – Terapêutica Antirretroviral combinada

TDF – Tenofovir Desoproxil Fumarato

TM – Glicoproteína Transmembranar

TR – Transcriptase Reversa

UNAIDS – *Joint United Nations Program on HIV/AIDS*

UPC – *Unannounced Pill Counts*

VHB – Vírus da Hepatite B

VIS – Vírus da Imunodeficiência dos Símios

WHO – *World Health Organization*

1. Introdução

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), pertencente à família *Retroviridae*, pode classificar-se em dois tipos, HIV-1 e HIV-2, e conduz à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) (OMS & OIT, 2008; Taveira & Ferreira, 2011).

A infeção pelo HIV desencadeia um processo vírico ativo com fases assintomáticas, consistindo numa imunodeficiência progressiva caraterizada pela destruição do sistema imunitário e vulnerabilização do organismo a infeções bacterianas, víricas e fúngicas potencialmente letais (Carter & Saunders, 2011; Oliveira & Meliço-Silvestre, 2003).

Desde o início da epidemia, o HIV, transmitido através do contacto com líquidos orgânicos (sangue, sémen e secreções vaginais), foi responsável por cerca de 70 milhões de infeções e 35 milhões de mortes associadas à infeção. Embora se verifique um decréscimo de 33% do número global de novas infeções nos últimos onze anos, não foram ainda descobertas estratégias que travem a disseminação do vírus. Em finais de 2012, estimou-se que 35,3 milhões de indivíduos, na sua maioria adultos, viviam com infeção por HIV (Paixão & Pádua, 2011; UNAIDS, 2013).

De forma a reduzir a morbilidade, a mortalidade, o risco de progressão da doença e o risco de transmissão do vírus, recomenda-se a utilização de terapêutica antirretroviral em indivíduos HIV positivos, de forma a induzir máxima supressão da replicação vírica, preservação do sistema imunitário e diminuir a quantidade de HIV nas secreções. (Antunes, 2011b; Cohen et al., 2011; WHO, 2013)

Assim sendo, a terapêutica antirretroviral pode ser utilizada de formas distintas isto é: em indivíduos HIV negativos antes de uma exposição de risco (profilaxia pré-exposição), após uma exposição (profilaxia pós-exposição), ou ainda como tratamento de indivíduos já infetados (Cohen, Muessig, Smith, Powers, & Kashuba, 2012; Grant et al., 2010).

Enquanto se trabalha na descoberta de uma vacina contra o HIV, procuram-se estratégias seguras e eficazes que previnam e/ou reduzam o risco de transmissão vírica com o objetivo de contrariar o ainda elevado número de infeções causadas por este vírus (Anderson et al., 2011; Gupta et al., 2013; Okwundu, Uthman, & Okoromah, 2012).

Estas estratégias focam-se em todas as intervenções que contribuam para prevenir a infeção do indivíduo antes de uma exposição de elevado risco – profilaxia de

pré-exposição (PrEP). Assim, o PrEP inclui intervenções de informação e controlo sobre doenças sexualmente transmissíveis, incentivo ao uso do preservativo, ensaios clínicos de vacinação, circuncisão masculina, microbicidas de uso vaginal e retal e administração oral de antirretrovirais (Anderson et al., 2011; Kokolo, Fergusson, & Cameron, 2011; WHO, 2013).

O objetivo deste trabalho é rever os conhecimentos existentes sobre o papel da circuncisão médica masculina, dos antirretrovirais de administração oral e dos microbicidas de uso vaginal na profilaxia de pré-exposição (PrEP) ao HIV.

2. Vírus da Imunodeficiência Humana e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é definido como "um vírus que enfraquece o sistema imunitário e conduz, por último, à SIDA." Assim sendo, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) define-se como um "conjunto de quadros clínicos frequentemente denominados por infeções e cancros oportunistas, para os quais não existe atualmente cura." (OMS & OIT, 2008)

O HIV pertence à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae*, género dos Lentivirus, em latim *lentus* devido à sua progressão gradual (Taveira & Ferreira, 2011).

O HIV pode ser classificado em dois tipos: HIV-1 e HIV-2, que partilham apenas 40-50% de homologia genética e ambos foram introduzidos na população humana por transmissão zoonótica a partir do Vírus da Imunodeficiência dos Símios (VIS) – grupo de vírus distribuídos por várias espécies de macacos, chimpanzés e gorilas (Azevedo-Pereira, 2011; Borrego & Taveira, 2013; Taveira & Ferreira, 2011).

A análise filogenética de sequências de genes víricos permite a classificação do HIV-1 em grupos M, N, O e P, divergindo ao nível das sequências de aminoácidos. O grupo M é o mais prevalente mundialmente e é composto por nove subtipos: A a D; F a H; J e K, que, por sua vez, são compostos por seis subtipos: A1-A4 e F1-F2. Relativamente ao HIV-2 existem oito grupos: A a H contudo, os subgrupos A e B são os únicos responsáveis por epidemias (Taveira & Ferreira, 2011).

2.1. Estrutura e genoma do HIV

As partículas víricas do HIV apresentam uma morfologia esférica, com cerca de 110 nm, devido a um invólucro vírico que rodeia uma nucleocápside de morfologia cónica. O genoma é constituído por duas cópias idênticas de ARN mensageiro (ARNm) e contém os genes estruturais reguralores - *gag*, *pol,* e *env,* e acessórios – *tat*, *rev*, *met*, *vit*, *vrp* e *vpu*. (Azevedo-Pereira, 2011; Taveira, Borrego, & Bártolo, 2011).

O gene *env* codifica para a glicoproteína de superfície (SU) gp120 e para a glicoproteína transmembranar (TM) gp41. A associação não covalente destas duas glicoproteínas permite a formação do invólucro vírico (Taveira et al., 2011).

O domínio externo da gp120 contém a maioria dos determinantes antigénicos incluindo epítopos neutralizantes e participa na ligação ao recetor CD4 e aos co-recetores CCR5 e/ou CXCR4. O CCR5 é uma proteína expressa nas células T da memória, células T ativadas e macrófagos, apresentando uma afinidade muito superior para a gp120 relativamente à gp41. O seu domínio interno é essencial para a associação da gp120 à gp41 (Azevedo-Pereira, 2011; Taveira et al., 2011).

A glicoproteína gp41 apresenta na sua constituição elementos essenciais à fusão do vírus com a membrana citoplasmática e contém antigénios que induzem uma forte produção de anticorpos fundamentais, no diagnóstico laboratorial de infeção por HIV (Taveira et al., 2011).

O gene *gag* codifica para as proteínas da cápside (CA) e da matriz (MA). O gene *pol* codifica para uma proteína que leva à formação das enzimas TR, PR e IN (Azevedo-Pereira, 2011).

2.2. Ciclo biológico do HIV

O ciclo de replicação do HIV inicia-se com a ligação do vírus à célula-alvo, mediada pela interação entre a gp120 e a proteína CD4, principal recetor, presente na membrana citoplasmática dos linfócitos T, monócitos, macrófagos e células dendríticas (Azevedo-Pereira, 2011).

A ligação da gp120 ao CD4 permite a fusão do vírus com a membrana celular e posteriormente a sua entrada na célula, no entanto, são também necessários os co-recetores das quimiocinas: CCR5 e CXCR4. A capacidade de utilização do co-recetor CCR5 é fundamental para a transmissão e infeção por HIV-1 (Azevedo-Pereira, 2011).

Após a entrada na célula, as partículas víricas sofrem descapsidação e a enzima TR é ativada iniciando-se a síntese do ADN complementar (cADN). Seguidamente, por ação da integrase, o ADN vírico é integrado no ADN da célula hospedeira e forma-se o ADN provírico. Após integração dá-se a síntese de ARN viral originando as proteínas víricas (Azevedo-Pereira, 2011).

A partir da transcrição do ADN provírico formam-se três tipos de ARNm, em que a sua tradução é necessária para a replicação do HIV (Azevedo-Pereira, 2011; Taveira et al., 2011).

A formação da nova partícula vírica ocorre ao nível da membrana plasmática que sai da célula por gemulação com capacidade de infetar novas células (Figura 1) (Azevedo-Pereira, 2011).

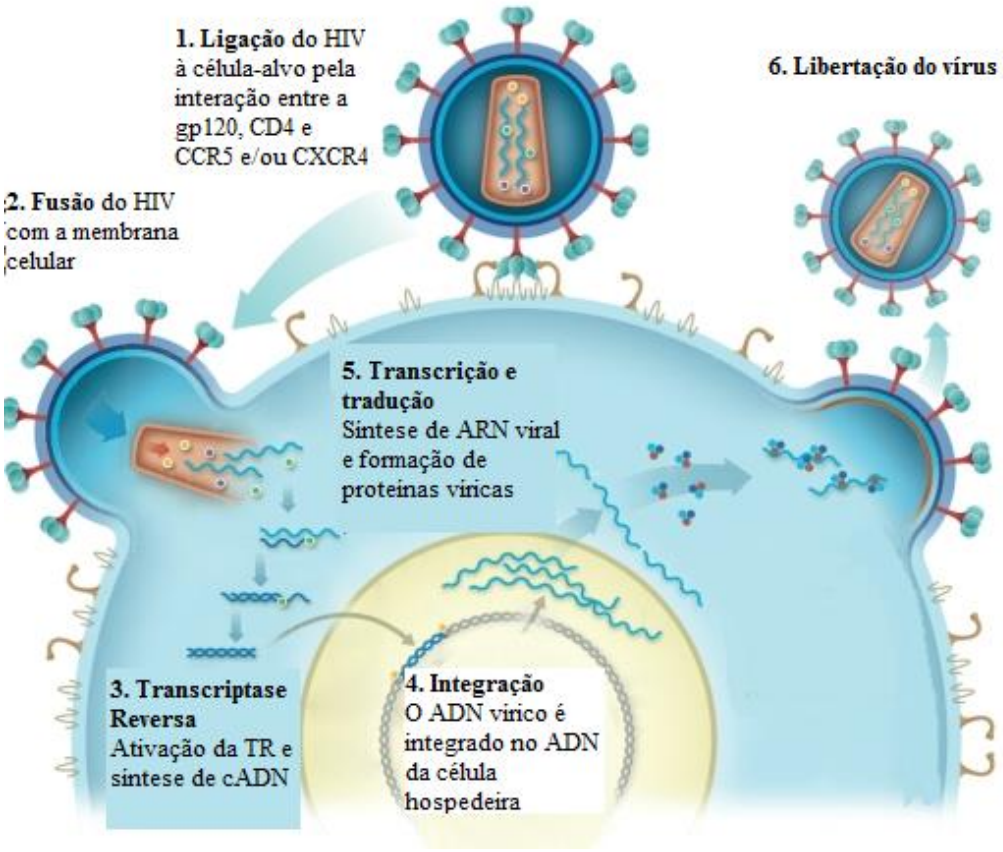

Figura 1: Ciclo de vida do HIV. Adaptado de Shattock & Rosenberg (2012).

2.3. História natural da infeção por HIV

A infeção pelo HIV caracteriza-se pela sua lenta progressão – decorrem 10 anos definidos pelo aumento da concentração vírica na corrente sanguínea com ausência de sintomas até à síndrome de imunodeficiência adquirida (Figura 3). Porém, este período de tempo tem vindo a ser prolongado com a introdução de terapêutica antirretrovírica e da profilaxia de infeções oportunistas (Oliveira & Meliço-Silvestre, 2003; Valadas, 2011).

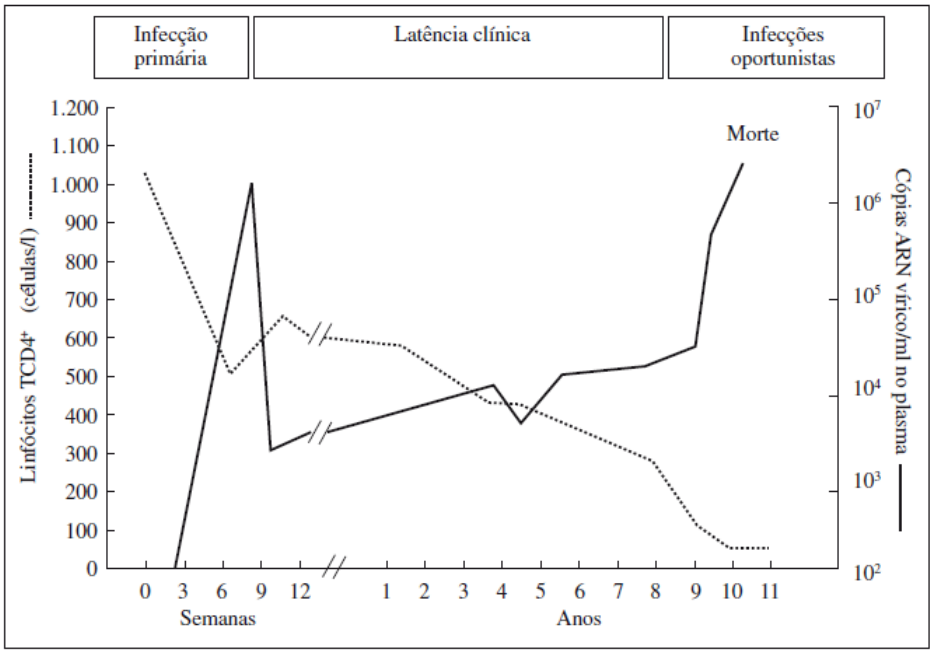

Figura 2: História natural da infeção por HIV Adaptado de Espada de Sousa & Victorino (2011).

Nas três a seis semanas após a infeção primária ocorre a síndrome viral aguda (SVA), com sintomas semelhantes à mononucleose, caracterizada por uma contínua replicação do vírus e consequente subida da viremia e decréscimo dos níveis de linfócitos TCD4+ e linfócitos T citotóxicos (CD8) (Figura 2) (Espada de Sousa & Victorino, 2011; Valadas, 2011).

Como irá reagir o sistema imunitário? Quatro meses após a infeção primária ocorre um equilíbrio entre o vírus e o sistema imunitário, através de respostas da imunidade humoral (anti corpos anti-p24) e celular (células TCD4 e TCD8) que contribuem para um decréscimo da viremia e recuperação dos linfócitos TCD4. Embora exista uma eliminação eficaz das células infetadas, os reservatórios víricos (viriões retidos, células T e macrófagos) com ADN provírico sem expressão de proteínas víricas,

conseguem persistir no organismo e contornam o processo autoimune (Figura 2) (Espada de Sousa & Victorino, 2011).

Durante a fase aguda apenas é possível fazer um diagnóstico com antigenemia *gag* ou com quantificação do número de cópias de ARN. O diagnóstico torna-se bastante difícil, apenas se verificam sintomas comuns a outras patologias, tais como: adenopatias, febre, faringite, exantema, mialgias, diarreia, cefaleias, náuseas, vómitos, hepatomegalia, emagrecimento, candidíase oral, sinais neurológicos, infeções virais e infeções bacterianas (*S. aureus*, Sífilis) (Espada de Sousa & Victorino, 2011).

Logo após a fase de infeção aguda, inicia-se uma fase de latência, caracterizada por uma infeção crónica assintomática com possível aparecimento de linfoadenopatias generalizadas persistentes e pela destruição média de 50 linfócitos T CD4/ mm^3/ano (Figura 2) (Valadas, 2011).

Após a fase de latência, aparecem as infeções oportunistas devido ao deficiente estado do sistema imunitário. A fase de SIDA é caracterizada pela depleção e alteração funcional dos linfócitos TCD4+, sendo a sua contagem igual ou inferior a 200 células/mm^3.

O CDC revê periodicamente a listagem das doenças definidoras de SIDA, que inclui inúmeras infeções e neoplasias, maioritariamente relacionadas com reativação de microrganismos oportunistas, como são exemplos: carcinoma do colo do útero invasivo, Herpes *simplex*, sarcoma de Kaposi, linfoma de Burkitt, tuberculose pulmonar ou extrapulmonar, septicémia recorrente a *Salmonella* spp., etc (Figura 2 e 3) (CDC, 2008; Espada de Sousa & Victorino, 2011).

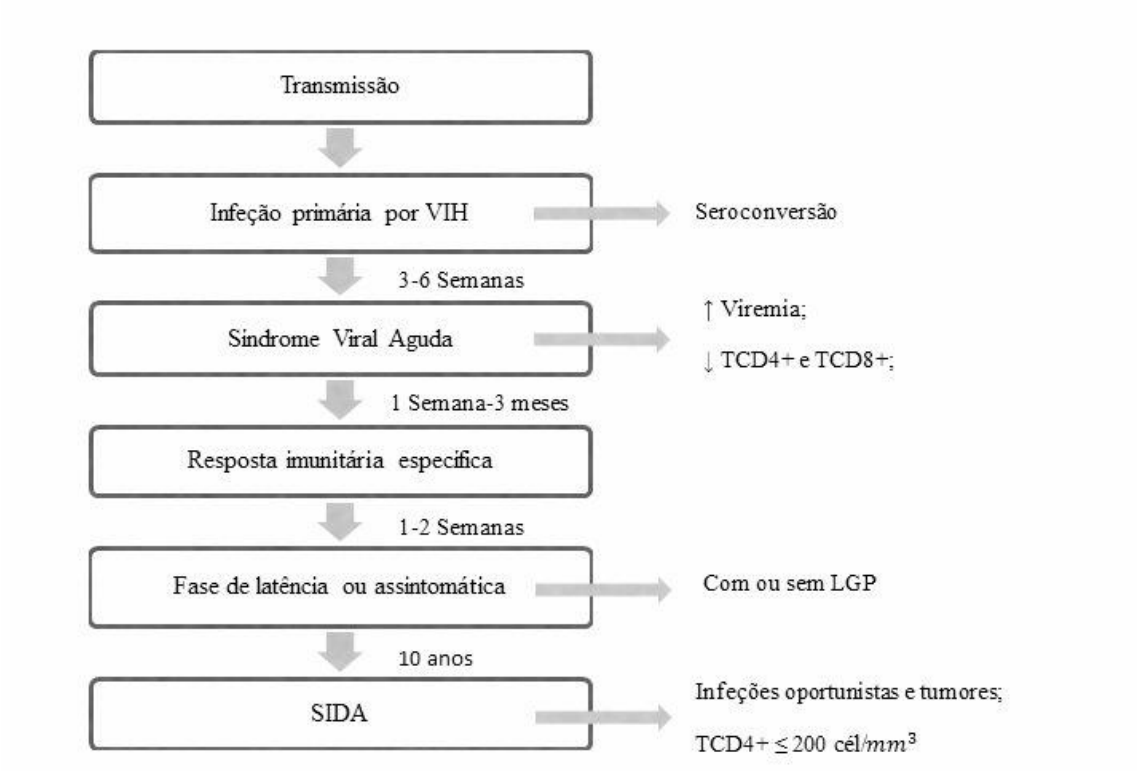

Figura 3: Progressão da doença por HIV. Adaptado de Pantaleo, Graziozi, & Fauci, (1993).

2.4. Epidemiologia da infeção por HIV

Desde o início da epidemia pelo HIV cerca de 70 milhões de pessoas foram infetadas e 35 milhões faleceram devido à infeção. Globalmente, no fim do ano de 2012, estimou-se que 35,3 milhões de pessoas viviam com HIV dos quais, 32,1 milhões são adultos de idade superior a 15 anos, 17,7 milhões são do sexo feminino e 3,3 milhões são crianças. No mesmo ano, foram registadas 1,6 milhões de mortes devido a SIDA, verificando-se uma redução de 30% desde 2005. Relativamente ao número global de novas infeções por HIV, em 2012 verificou-se um decréscimo de 33% comparativamente a 2001 (UNAIDS, 2013; WHO, 2011).

A prevalência do HIV varia consoante o país ou região, sendo a África Subsariana a zona mais afetada, com 25 milhões de indivíduos infetados (Figura 4) (UNAIDS, 2013).

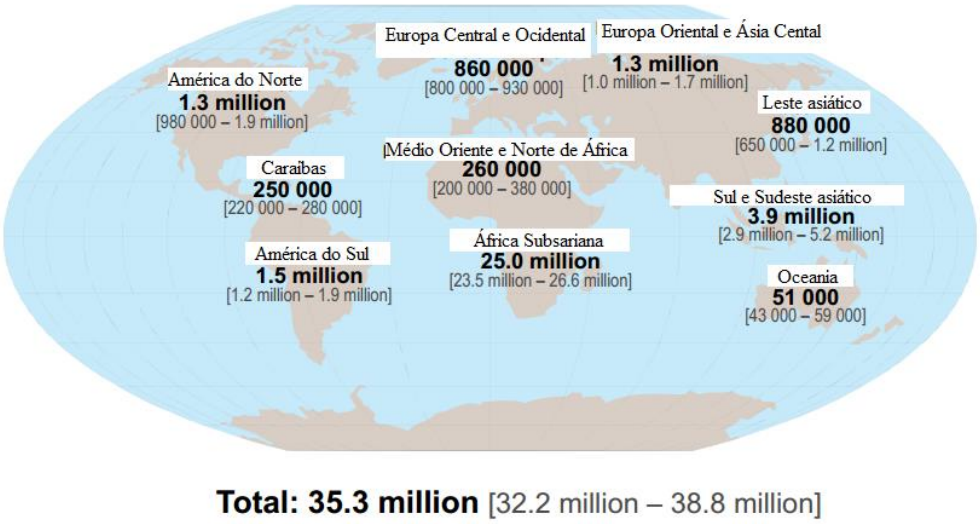

Figura 4: Prevalência mundial do HIV. Adaptado de UNAIDS (2013).

O HIV pode ser transmitido através do contacto com líquidos orgânicos (sangue, sémen e secreções vaginais) de indivíduos infetados, por via sexual, sanguínea ou mãe-filho (Paixão & Pádua, 2011).

A incidência de HIV em consumidores de drogas injetáveis corresponde a 5-10% da prevalência mundial e esta prática é responsável por cerca de 40% das novas infeções (UNAIDS, 2013).

Em Dezembro de 2012, estimou-se que 900 000 das mulheres grávidas infetadas por HIV receberam terapêutica antirretroviral, proporcionando um decréscimo em 52% de infeção em recém-nascidos face a 2001 e 35% relativamente a 2009 (UNAIDS, 2013).

3. Terapêutica antirretroviral

A utilização de antirretrovirais (ARV) começou há 20 anos atrás, com a introdução da zidovudina (AZT) em monoterapia e em terapêutica dupla, e posteriormente, em terapêutica tripla (Antunes, 2011a; Doroana, 2011a).

Com a introdução de novos ARV começou a ser utilizada a terapêutica artirretrovírica combinada (TARVc), que inclui dois ou três fármacos, nomeadamente dois análogos inibidores da transcriptase reversa (ANITRs) e um inibidor da protease (IP) ou, em alternativa ao último, um análogo não-nucleósido inibidor da transcriptase reversa (ANNITR) ou mesmo, a conjugação de três ANITRs. Estas associações demonstraram mais benefícios, maior eficácia e durabilidade em relação à monoterapia (Antunes, 2011a; Camacho, 2011).

A terapêutica antirretroviral (TARV) caracteriza-se pela supressão máxima da replicação vírica, preservação da função imune, preservação dos linfócitos TCD4+ e, ainda pela redução da morbilidade e mortalidade causados pelo HIV, que só são conseguidos quando a carga viral no plasma se torna indetetável, ou seja, inferior a 50 cópias/μl. No entanto, a sua utilização está associada à ocorrência de vários efeitos adversos e interações medicamentosas (Antunes, 2011a; Camacho, 2011; Grant et al., 2010).

Idealmente um ARV induz uma completa supressão da replicação de HIV, apresenta elevada biodisponibilidade oral, uma distribuição alargada aos tecidos e fluídos, um tempo de semivida elevado, pouca interação fármaco-alimento ou fármaco-fármaco, baixo sinergismo com outro ARV e por último, uma excelente segurança, durabilidade e tolerabilidade. A variabilidade interindividual na absorção, distribuição, metabolismo e excreção do fármaco pode induzir uma resposta totalmente distinta em indivíduos diferentes, utilizando a mesma dose de um determinado ARV (Cruz, 2011).

Uma vez que a transmissão sexual do vírus se relaciona com a concentração do mesmo no sangue e nas secreções genitais, a TARc permite uma redução da taxa de transmissão e uma melhoria da qualidade de vida do doente infetado, através da diminuição da quantidade de HIV-1 presente nas secreções vaginais e decréscimo da replicação do vírus (Cohen et al., 2011).

O início TARV é prioritário em indivíduos HIV positivos que apresentem uma contagem de células CD4 igual ou inferior a 350 células/mm^3 ou alguma doença definidora de SIDA (WHO, 2013).

A TARV pode ser utilizada em indivíduos HIV negativos antes de uma exposição de risco (profilaxia pré-exposição), após uma exposição (profilaxia pós-exposição), após contacto com líquidos orgânicos infetados num prazo de 72 horas, ou ainda, como tratamento de indivíduos já infetados (Cohen et al., 2012; De Man, Colebunders, Florence, Laga, & Kenyon, 2013; Grant et al., 2010).

3.1. Antirretrovirais disponíveis na terapêutica do HIV

Na tabela infra encontram-se descritos os antirretrovirais disponíveis para o tratamento de infeção por HIV (FDA, 2013):

Tabela 1: Antirretrovirais disponíveis. A sua classificação está de acordo com a fase do ciclo de vida onde atuam. Adaptado de FDA (2013).

Inibidores da transcriptase reversa (TR)	Análogos nucleósidos (ANITRs)	Abacavir Didanosina Emtricitabina Estavudina Lamivudina Tenofovir Zalcitabina Zidovudina
	Análogos não-nucleósidos (ANNITRs)	Delavirdina Efavirena Etravirina Nevirapina Rilpivirina
Inibidores da protease (IPs)		Amprenavir Atazanavir Darunavir Fosamprenavir Indinavir Lopinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Tipranavir
Inibidores da integrasse (IINs)		Dolutegravir Raltegravir
Inibidores de entrada (IE)	Inibidores da fusão	Enfuvirtida
	Bloqueador do CCR5	Maraviroc

3.1.1. Mecanismo de ação dos inibidores da transcriptase reversa

Os inibidores da transcriptase reversa, nucleósidos, não-nucleósidos ou nucleótidos, previnem a replicação do vírus, evitando a síntese adicional de ADN viral (Figura 5) (Shattock & Rosenberg, 2012).

Os inibidores nucleósidos da transcriptase reversa (ANITRs) sofrem fosforilação, por enzimas da célula do hospedeiro, originando o derivado 5´-trifosfato que, por sua vez, através da TR, compete com substratos trifosfatados da célula do hospedeiro pela síntese do ADN proviral. O derivado é incorporado no ADN HIV-1 resultando na terminação da cadeia viral (Doroana, 2011a).

A emtricitabina (FTC) tem uma biodisponibilidade de 93% e uma semivida de 39 horas, sendo a sua dose de administração 200 mg/dia excetuando em insuficientes renais, em que é necessário um ajuste de dose. A sua administração conjunta com o tenofovir é, muitas vezes recomendada em doses de 200 mg de emtricitabina e 300 mg de tenofovir (Doroana, 2011a; Plosker, 2013).

Este ARV não apresenta interação medicamentosa com a metadona. Embora seja um fármaco bem tolerado, pode desencadear acidose láctica com esteatose hepática (Doroana, 2011a).

As resistências que se podem desenvolver são: M184V e M184I. Caso ocorra combinação de várias mutações dos análogos da timidina (TAM) - D67N, K70R, T215F e K219Q - pode surgir um padrão de resistência parcial: (Doroana, 2011a).

O tenofovir disoproxil fumarato (TDF), aprovado pela FDA para o tratamento do HIV em 2001, apresenta uma biodisponibilidade oral de 40% quando administrado com alimentos e de 25% em jejum. A sua semivida plasmática é de 12 a 18 horas e a intracelular é de 10 a 50 horas permitindo uma dose única diária. Este ARV não é metabolizado no fígado e é eliminado no rim, pelo que, em casos de insuficiência renal, não é recomendada a sua administração. Quando administrado oralmente, o tenofovir apresenta concentrações 2,5 vezes superiores nas secreções vaginais e no sémen relativamente ao plasma. A sua co-administração com metadona não provoca alterações clinicamente significativas (Doroana, 2011b; Gengiah, Baxter, Mansoor, Kharsany, & Abdool Karim, 2012; RCM, 2013).

O tenofovir, por norma bem tolerado, pode, no entanto, ser associado ao aparecimento de reações adversas, tais como, astenia (fraqueza), depressão, diarreia, dores abdominais, hiperglicemia, aumento dos níveis de creatinina sérica,

creatinofosfoquinase, desconforto gastrointestinal, cefaleias, eritema, tonturas e diminuição da densidade mineral óssea (Anderson et al., 2011; Doroana, 2011b; Paxton, Hope, & Jaffe, 2007).

A suscetibilidade ao tenofovir é diminuída em indivíduos na presença de mutação K65R na transcriptase reversa e na presença de TAM (41L, 67N, 70R, 210N, 215Y/F e 219 Q/E) (Doroana, 2011b; RCM, 2013).

3.1.2. Mecanismo de ação dos inibidores da protease

Na infeção por HIV, o ARNm transcrito a partir do provírus traduz-se em duas poliproteínas bioquimicamente inertes, posteriormente convertidas em proteínas estruturais e funcionais, por clivagem nas posições apropriadas. Os inibidores da protease (IPs) ligam-se aos locais de clivagem inibindo a produção de viriões maduros. (Figura 5). Por norma, os IPs são conjugados com inibidores da TR que impedem o HIV de infetar células humanas, pela sua ligação conjunta ao local de clivagem. Tem vindo a ser demonstrado que estas duas classes terapêuticas atuam de forma complementar sem toxicidade adicional (Doroana, 2011d; Rang, 2003; Shattock & Rosenberg, 2012).

3.1.3. Mecanismo de ação dos inibidores da integrasse

O raltegravir é responsável pela inibição da integração do ADN vírico no ADN do hospedeiro ao inibir a enzima integrasse interrompendo a replicação vírica (Figura 5) (Doroana, 2011c).

3.1.4. Mecanismo de ação dos inibidores de entrada

A ligação da gp120 ao recetor CD4 é condicionada pela interação da mesma com os coreceptores celulares, CCR5 ou CXCR4. Esta interação vai proporcionar alterações na gp41, ativando uma reação em que o vírus se une à membrana celular (processo de fusão) com posterior libertação da cápside vírica no citoplasma. De acordo com o ciclo biológico do HIV, os inibidores de entrada (IE) podem ser classificados

consoante o seu mecanismo de ação em: inibidores do CCR5 e inibidores de fusão (Figura 5) (Doroana, 2011e; Shattock & Rosenberg, 2012).

Geralmente, o vírus utiliza exclusivamente o co-recetor CCR5 para entrar na célula hospedeira. Assim, com a administração do maraviroc, a ligação da gp120 ao CCR5 é inibida. Este ARV não interfere com as propriedades farmacocinéticas de outros ARV, como TDF ou FTC, e os seus principais efeitos adversos são: astenia, cefaleias, tonturas, náuseas e hipotensão. (Doroana, 2011e).

A enfuvirtida, sendo um inibidor de fusão, é responsável por inibir especificamente a função da gp41, impossibilitando a fusão do HIV com a membrana celular dos linfócitos T (Doroana, 2011e).

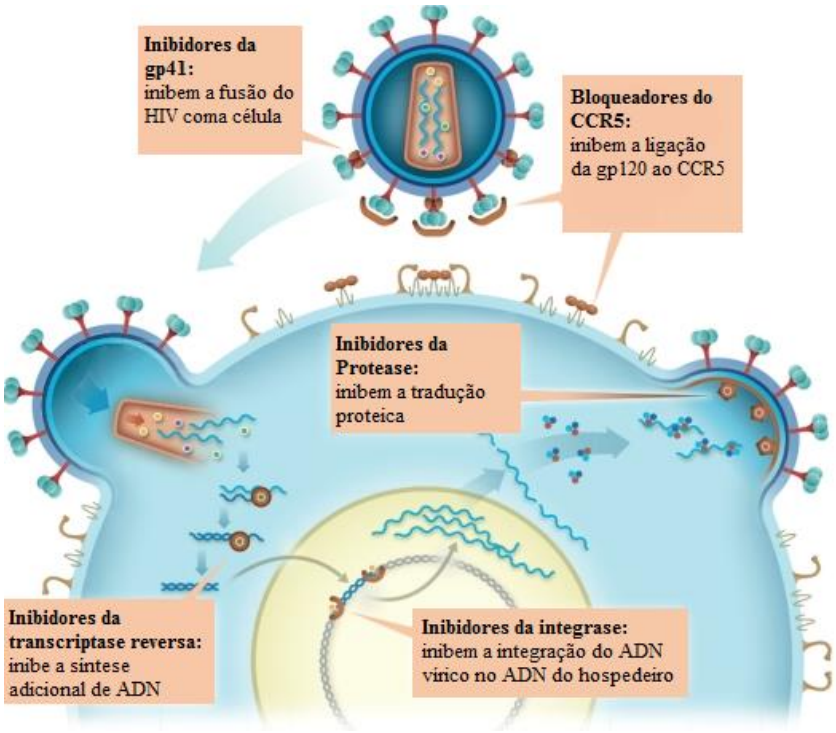

Figura 5: Locais onde os ARV atuam. Adaptado de (Shattock and Rosenberg, 2012)

4. Profilaxia de pré-exposição da infeção por HIV *(Pre-Exposure Prophylaxis* -PrEP)

A profilaxia de pré-exposição (PrEP) consiste num tratamento preventivo antes da exposição ao agente responsável por determinada patologia. Deste modo, a profilaxia de pré-exposição da infeção por HIV inclui todas as atividades e intervenções para prevenir a infeção de indivíduo antes da exposição de elevado risco: intervenções de informação e controlo sobre doenças sexualmente transmissíveis, incentivo ao uso do preservativo, ensaios clínicos de vacinação, circuncisão masculina, microbicidas de uso vaginal e retal e administração oral de antirretrovirais (Kokolo et al., 2011; WHO, 2013).

Ao longo deste trabalho será abordada a eficácia da circuncisão médica masculina, dos microbicidas de uso vaginal e dos antirretrovirais de administração oral.

Vários estudos, realizados nos últimos anos, defendem que o início de terapêutica antirretroviral imediatamente após a infeção maximiza o seu efeito preventivo, resultando numa diminuição da transmissão de HIV (Kalichman et al., 2010; Paxton et al., 2007).

O estudo HPTN 052 confirmou uma redução de 96% do número de transmissões de HIV aos parceiros seronegativos pelos participantes infetados que receberam TARV imediata. No entanto, as consequências a longo prazo desta estratégia ainda são pouco conhecidas (Cohen et al., 2012; Gupta et al., 2013).

Assim sendo, coloca-se a questão: se a terapêutica anti retrovírica for iniciada antes da exposição, como profilática, haverá diminuição da transmissão do vírus?! (Paxton et al., 2007)

Os estudos já realizados e, alguns ainda a decorrer, têm por objetivo determinar a eficácia e segurança, ainda parcialmente desconhecida, na prevenção da transmissão do vírus em parceiros sexuais e em toxicodependentes – grupos de maior risco, revelando, na sua maioria, uma redução da transmissão aos indivíduos não infetados embora não consiga travá-la (Cremin et al., 2013; Paxton et al., 2007).

A utilização profilática de antirretrovirais tem sido testada em diferentes grupos populacionais e distintas vias de transmissão do HIV. O próprio fármaco é testado sob duas formas e formulações farmacêuticas diferentes – gel tenofovir 1%, tenofovir oral 300 mg e ainda tenofovir oral 300 mg juntamente com emtricitabina oral 200 mg. Concluídos os estudos, os resultados têm-se revelado díspares, tendo-se verificado em

alguns uma diminuição do risco de infeção por HIV-1 com a toma de ARV como PrEP o que pode proporcionar uma redução da infeção e trazer vários benefícios clínicos. Em contrapartida, quando os resultados são menos favoráveis, a causa encontrada é a falta de adesão à terapêutica. Portanto, para uma profilaxia eficaz deve garantir-se o máximo de adesão e não podem ser descuradas outras estratégias complementares (Baeten et al., 2012; Chang et al., 2013; Cremin et al., 2013; De Man et al., 2013; Van Damme et al., 2012).

Considera-se a adesão o fator de maior influência, contudo, tem também sido atribuída responsabilidade aos níveis de concentração variável de fármaco no local de exposição, à integridade do epitélio, à variação dos níveis víricos durante a fase aguda e, ainda, ao aumento dos comportamentos de risco pelos que estão a receber a terapêutica (Cohen et al., 2012; van der Straten, Van Damme, Haberer, & Bangsberg, 2012).

O desenvolvimento de resistências aos ARV torna-se preocupante, pelo que os indivíduos devem ser submetidos a uma monitorização regular para deteção de uma possível seroconversão, avaliação de efeitos adversos à terapêutica e comportamentos de risco adotados. No caso de ocorrer infeção, deve ser feito um teste de resistência ao fármaco e o regime terapêutico deve ser alterado para um esquema de tratamento para infeção por HIV adequado (Paxton et al., 2007).

Como escolher o fármaco adequado? O ARV deve ser bem tolerado, não levar ao desenvolvimento de resistências víricas e deve exigir o mínimo de tomas diárias (Heneine & Kashuba, 2012).

O HIV replica-se primeiro no ponto de entrada da mucosa, pelo que, as potenciais estratégias PrEP têm como alvo esta fase, na qual o HIV se encontra vulnerável, o que permite o seu bloqueio e, consequentemente, evita a infeção persistente. Existem apenas duas estratégias biológicas que poderão prevenir a infeção no momento de exposição: a modificação da defesa do hospedeiro, através de uma vacina que estimule os anticorpos neutralizantes e a TARV que sature as células recetoras do HIV (Heneine & Kashuba, 2012).

Para efeitos preventivos, o ARV deve apresentar características farmacocinéticas que permitam um rápido alcance e acumulação nos tecidos da mucosa genital e retal, contudo, a sua capacidade de penetrar nos tecidos e secreções é muito variável. De uma forma geral, os componentes de elevada ligação proteíca não conseguem aceder a estes compartimentos, devido à sua afinidade pelas proteínas plasmáticas como a albumina plasmática e α-1 glicoproteína ácida. A título de exemplo, os inibidores da protease

estão 95-99% ligados às proteínas plasmáticas, pelo que, não atingem o trato genital em concentrações superiores a 50% relativamente ao plasma. Em contrapartida, os inibidores da TR apresentam um reduzido nível de ligação a estas proteínas (inferior a 50%) o que permite que alcançem o tecido da mucosa em concentrações duas a seis vezes superiores relativamente ao plasma (Heneine & Kashuba, 2012).

A eficácia de um ARV também se prende com a ligação das proteínas às secreções da mucosa – fenómeno a considerar em PrEP – pois a concentração de fármaco livre representa a fração de ARV disponível para combater a infeção por HIV. Assim, mesmo que a concentração total de fármaco seja menor nas secreções do que no plasma, a concentração de ARV livre nas secreções pode ser igual ou superior ao plasma (Heneine & Kashuba, 2012).

Desta forma, a terapêutica geralmente utilizada é o tenofovir (TDF) oral ou a sua conjugação com emtricitabina (TDF/FTC) devido à elevada potência contra o vírus, à pouca resistência e efeitos adversos revelados (De Man et al., 2013).

A introdução da utilização da TARV antes da exposição a um comportamento de risco é uma estratégia promissora na prevenção de infeção por HIV e, consequentemente no combate à epidemia do HIV (Grant et al., 2010; Puro, Palummieri, De Carli, Piselli, & Ippolito, 2013).

Para além da terapêutica antirretroviral, torna-se necessário considerar outras opções, que podem ser complementares à mesma, como a circuncisão masculina, prevenção de transmissão vertical e a implementação de programas de aconselhamento e rastreio, para um melhor controlo da doença (Thigpen et al., 2012).

É preciso não esquecer que a profilaxia de HIV não protege contra outras doenças sexualmente transmissíveis (Paxton et al., 2007).

5. Meta-análise de estudos PrEP

De modo a contrariar o ainda elevado número de infeções a nível mundial têm sido procuradas estratégias seguras e eficazes que previnam, ou reduzam, as seroconversões em indivíduos com comportamentos de elevado risco (Anderson et al., 2011; Gupta et al., 2013; Okwundu et al., 2012).

Como referido, a maior prevalência da infeção por HIV incide na região de África Subsariana, daí ter sido no continente africano, em Botswana, que surgiram as primeiras medidas preventivas, nomeadamente a circuncisão masculina, estratégias para prevenção de transmissão vertical, aconselhamento e despiste de HIV (Thigpen et al., 2012).

Enquanto se trabalha na descoberta de uma vacina para o HIV, a prevenção foca-se em estratégias de PrEP que utilizam ARV orais ou microbicidas, suprimindo a replicação do HIV, o que resulta numa redução da atividade viral que pode prevenir a transmissão e melhorar o estado de saúde (Gupta et al., 2013; Heneine & Kashuba, 2012; Kalichman et al., 2010).

Nos Estados Unidos, em Julho de 2012, a FDA aprovou a utilização de tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) como estratégia PrEP para reduzir o risco de infeção por HIV-1em indivíduos expostos a comportamentos de elevado risco (Plosker, 2013).

Nos vários estudos de PrEP já realizados foram testadas três abordagens terapêuticas diferentes: tenofovir, tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) e gel de tenofovir 1% (van der Straten et al., 2012).

O CDC formulou orientações para a seleção de indivíduos aptos a iniciar a terapêutica PrEP. Para tal, é imperativo comprovar um resultado negativo no teste de deteção de anticorpos anti-HIV imediatamente antes de iniciar a terapêutica, confirmar que a *clearance* da creatinina é igual ou superior a 60 mL/min, através da fórmula de Cockcroft-Gault, realizar despiste à infeção por Hepatite B e a todas as Doenças Sexualmente Transmissíveis (DSTs). No caso de ser do sexo feminino, deve averiguar-se se está grávida ou pensa vir a estar num futuro próximo ou se está em período de amamentação e, se assim for, deve ser devidamente informada sobre todas as implicações da terapêutica, podendo, em alguns estudos, constituir critério de exclusão. A deteção de anticorpos e um teste para infeção aguda por HIV devem ser realizados, sempre que existirem sintomas coincidentes com esta fase de infeção ou ter havido comportamentos de risco, no mês anterior (Smith et al., 2011).

Periodicamente (regra geral de dois a três meses) são realizadas visitas de acompanhamento nas quais os participantes receberam aconselhamento clínico, aconselhamento sobre adesão terapêutica e comportamentos de risco, informação respeitante aos procedimentos e onde é dispensada gratuitamente a medicação e preservativos. Nestas visitas são também realizados testes serológicos para identificar possíveis infeções e minimizar exposições a PrEP durante a fase aguda da infeção por HIV (Baeten & Celum, 2012; Smith et al., 2011).

5.1. Circuncisão médica masculina como estratégia de PrEP

Mundialmente, um terço dos indivíduos do sexo masculino é circuncisado por motivos médicos, religiosos ou culturais (Herman-Roloff, Bailey, & Agot, 2012).

Atualmente, a circuncisão médica masculina (CM) é considerada uma das melhores intervenções na prevenção da infeção por HIV (Peltzer, Simbayi, Banyini, & Kekana, 2012).

De acordo com estudos clínicos publicados em 2005 e 2007, a circuncisão masculina proporcionou uma redução de 60% do risco de infeção por HIV-1em homens heterossexuais na região subsariana de África. Em 2007, a WHO e a UNAIDS recomendaram esta prática em regiões com baixa prevalência de CM, elevada prevalência de HIV e onde a atividade heterossexual é a principal via de transmissão do vírus. Este efeito protetor pode, no entanto, ser atenuado com o início da atividade sexual antecipado, ou seja, antes da cicatrização, podendo mesmo aumentar a transmissão vírica devido ao aumento da inflamação e do sangramento. O recomeço da atividade sexual apenas está recomendado 42 dias, seis semanas, após a cirurgia (Abbas, Hood, Wetzel, & Mellors, 2011; Auvert et al., 2013; Peltzer et al., 2012).

Por outro lado, o efeito protetor conferido pela circuncisão masculina tem vindo a ser enfraquecido pelos comportamentos de risco adotados, como a diminuição do uso do preservativo e o aumento do número de parceiros sexuais (Peltzer et al., 2012).

Até à data foram publicados quatro estudos que tiveram por objetivo avaliar a eficácia da CM como profilaxia da infeção por HIV.

No período decorrido entre 2002 e 2005 realizou-se o primeiro estudo clínico randomizado que envolveu 3274 homens não circuncisados com idades entre os 18 e os 24 anos. Entre o total de participantes, 1620 foram submetidos à cirurgia. Concluído o

estudo, diagnosticaram-se 69 infeções por HIV, das quais 20 ocorreram no grupo submetido a CM. Assim, a eficácia desta prática foi de 60% (Auvert et al., 2005; Auvert et al., 2013).

Um segundo estudo realizado em 2006, que envolveu 2784 participantes com idades entre 18 e 24 anos, demonstrou a mesma taxa de eficácia – 60% (Bailey et al., 2007).

Resultados semelhantes (55%) foram obtidos no estudo efetuado no Uganda em 4996 homens HIV negativos (Gray et al., 2007).

Em 2008, o projeto "Bophelo Pele" proporcionou gratuitamente e de forma segura a CM como estratégia preventiva de HIV, em residentes de Orange Farm, África, com idades entre os 15-49 anos. Após três anos, em 2010/2011 foi realizado um estudo com o intuito de avaliar este projeto, relacionando a circuncisão masculina na população sul-africana, com a devida compreensão pelo indivíduo, com os comportamentos de risco adotados e com a prevalência e incidência de HIV em adultos do sexo masculino. Foram incluídos 3338 voluntários, também com idades compreendidas entre os 15-49 anos. Este estudo demostrou que, em África, onde a CM não é uma prática social, a sua prática voluntária pode vir a aumentar em poucos anos. Dos 3338 participantes incluídos no estudo, 412 tornaram-se HIV positivo: 295 não circuncisados e 117 circuncisados. Ao serem comparados os indivíduos circuncisados (1848) com os que não foram submetidos à cirurgia (1490) não foram detetadas diferenças no comportamento sexual, mas a CM, suportada pelo projeto, foi associada a uma redução de 48% da incidência e prevalência do HIV(Auvert et al., 2013; Lissouba et al., 2010).

Atendendo aos resultados obtidos nos estudos acima descritos, verifica-se que a CM demonstrou ser eficaz (48-60%).

5.2. A eficácia de PrEP utilizando antirretrovirais de administração oral

Em teoria, se a replicação pode ser interrompida quando o HIV entra pela primeira vez no organismo, o vírus deixará de estar apto a uma infeção permanente, o que leva a considerar que o PrEP, em determinados grupos populacionais com risco de infeção acrescido – homossexuais, consumidores de drogas injetáveis, casais serodiscordantes, ou mesmo indivíduos que não usem preservativo, confere proteção contra o HIV (Okwundu et al., 2012).

Estudos recentes demonstraram que o TDF 300 mg ou a terapêutica combinada de TDF 300 mg com FTC 200 mg podem reduzir o risco de infeção por HIV em homens e mulheres, por apresentarem várias propriedades biológicas que os tornam apropriados para PrEP: potente atividade antirretroviral contra todos os subtipos de HIV, rápido inicio de ação após administração, rápido efeito no ciclo de vida do HIV – importante no bloqueio da infeção, poucas interações medicamentosas e é de toma única diária. O ARV deve alcançar os tecidos vaginais e retais nas maiores concentrações possíveis. O TDF e o FTC quando administrados oralmente atingem concentrações 33% superiores no tecido retal comparativamente ao plasma. O TDF está disponível em concentrações 100 vezes superiores na mucosa retal relativamente ao tecido vaginal ou cervical. Por outro lado, o FTC está 10 vezes mais exposto na mucosa cervical e vaginal do que na retal (Baeten & Celum, 2012; Heneine & Kashuba, 2012; Van Damme et al., 2012).

Atualmente, encontram-se em fase de recrutamento três estudos clínicos com o propósito de investigar o papel do maraviroc, um antagonista CCR5, como estratégia preventiva da infeção por HIV (ClinicalTrials, 2013a, 2013b, 2013c).

Seguidamente serão descritos vários estudos com o propósito de avaliar a segurança e eficácia dos ARV de uso oral na redução do risco de transmissão do HIV. No primeiro, a terapêutica foi administrada imediatamente (CD4 entre 350 a 550 células/mm^3) ou numa fase mais avançada da infeção (CD4 igual ou inferior a 250 células/mm^3) ao participante infetado de forma a avaliar a redução da transmissão vírica ao seu parceiro seronegativo. Com igual objetivo, os restantes estudos abordados foram realizados administrando a terapêutica no participante HIV negativo antes da exposição de risco.

5.2.1. Qual a influência da terapêutica antirretroviral em HIV positivos na redução do risco de transmissão?

"HIV Prevention Trials Network" (HPTN) conduziu um ensaio clínico multicontinental – HPTN052, com o objetivo de comparar o efeito da terapêutica antirretroviral combinada precoce com a tardia, em HIV-1 positivos, com número de células CD4 entre 350-550 células/mm^3 e que mantenham uma relação sexual estável com um indivíduo seronegativo (Cohen et al., 2011).

Foram selecionados casais serodiscordantes em treze locais de nove países diferentes – Gaborone, Botswana; Kisumu, Quénia; Lilongué e Blantyre, Malawi; Joanesburgo e Soweto, África do Sul; Harare, Zimbabué; Rio de Janeiro e Porto Alegre, Brasil; Pune e Chennai, Índia; Chiang Mai, Tailândia; Boston, Estados Unidos da América (Cohen et al., 2011).

O parceiro seronegativo foi periodicamente testado, de forma a detetar seroconversão e não podia ter sido administrada nenhuma terapêutica antirretroviral prévia ao estudo (Cohen et al., 2011).

No grupo de estudo da terapêutica antirretroviral imediata, a TARV foi iniciada no parceiro infetado no momento do recrutamento e, no outro grupo, a terapêutica foi iniciada quando a contagem de células CD4 era igual ou inferior a 250 células/mm^3 em dois testes consecutivos sendo que, participantes com tuberculose e mulheres em período de gravidez ou amamentação, foram excluídos do estudo (Cohen et al., 2011).

Os fármacos incluídos no estudo foram: lamivudina com zidovudina; efavirenz; atazanavir; nevirapina; tenofovir; lamivudina; zidovudina; didanosina; estavudina; lopinavir com ritonavir; ritonavir; emtricitabina com tenofovir, em que 72% dos infetados por HIV-1 receberam terapêutica combinada tripla de zidovudina, lamivudina e efavirenz (Cohen et al., 2011).

Foram incluídos no estudo 1763 casais serodiscordantes, 886 formaram o grupo que iniciou terapêutica imediata e 877 o grupo com administração tardia da terapêutica. Na sua maioria eram heterossexuais (97%) e casados (94%) e apenas uma minoria (5-6%) reportou atividade sexual desprotegida (Cohen et al., 2011).

Após três meses foi verificada uma carga viral inferior a 400 cópias/mL em 89% dos participantes infetados a fazerem terapêutica imediata, enquanto que o mesmo só aconteceu em 9% no grupo a receber terapêutica tardia. Aos doze meses, os parceiros HIV-1 positivo do grupo com terapêutica imediata revelaram um aumento do número de

células CD4 (442 células/mm^3 para 603 células/mm^3. O contrário aconteceu na terapêutica tardia, em que houve um decréscimo de uma média de 428 células/mm^3 para 399 células/mm^3 (Cohen et al., 2011).

Nos parceiros inicialmente HIV negativos, diagnosticaram-se 39 casos de seroconversão, quatro deles no grupo que iniciou terapêutica imediata e 35 no outro grupo (Cohen et al., 2011).

Neste contexto, o início imediato da TARV resultou numa redução de 96% do número de transmissões. Grande parte das transmissões diagnosticadas (82%) ocorreu no continente africano, o que se pode dever ao fato de 54% dos indivíduos incluídos no estudo serem oriundos de África, onde existe um acesso restrito a preservativos – aumento da exposição (Cohen et al., 2011).

Uma das maiores limitações do presente estudo consistiu no facto da dispensa gratuita de preservativos, o aconselhamento e acompanhamento periódico recebido pelos participantes, o rastreio e despiste de várias doenças e infeções, inclusivamente do HIV, poder ter influenciado a redução da incidência de infeção por HIV (Cohen et al., 2011).

Este estudo multicontinental revelou que o início imediato de terapêutica antirretroviral em pacientes infetado por HIV-1, com contagem CD4 entre 350 e 550 células/mm^3, pode trazer benefícios, tanto para o indivíduo infetado por HIV-1, pela diminuição da carga viral, como para o parceiro seronegativo, pela diminuição do risco de infeção (Cohen et al., 2011).

5.2.2. Partners PrEP Study – Qual a eficácia do TDF e TDF/FTC na prevenção do HIV?

Entre Julho de 2008 e Novembro de 2010, realizou-se o estudo "Partners PrEP Study" em nove locais do Kenya e Uganda em casais serodiscordantes, com o objetivo de 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 (Baeten et al., 2012).

Foram pré-selecionados 7856 participantes, porém após avaliação dos parâmetros incluídos nas recomendações do CDC, apenas 47474foram incluídos no estudo. A exclusão dos restantes deveu-se, entre outros, a resultados HIV positivos em

ambos os parceiros, à presença de infeção aguda ou crónica por Hepatite B, anomalias na função renal, gravidez ou por estar em período de amamentação (Baeten et al., 2012).

O participante que recebeu o ARV em estudo, atribuído aleatoriamente, foi o indivíduo seronegativo, com apresentação em visitas mensais, nas quais era submetido a testes de HIV, do vírus da Hepatite B (VHB), doenças sexualmente transmissíveis, gravidez, onde recebeu a medicação correspondente ao mês seguinte, e lhe foram dispensados contracetivos de barreira e aconselhamento sobre comportamentos de risco (Baeten et al., 2012).

De entre os participantes HIV negativos, 62% eram do sexo masculino. Os parceiros HIV positivos revelaram uma média de 495 células CD4/mm^3 em que, 80% apresentava um valor igual ou superior a 350 e um nível médio de $10^{3.9}$ cópias de ARN/ml (Baeten et al., 2012).

No que respeita aos comportamentos de risco adotados, 27% dos participantes não infetados revelou ter tido relações sexuais desprotegidas no mês anterior ao início do estudo (Baeten et al., 2012).

Dos 4747 participantes incluídos no estudo, 1584 receberam TDF, 1579 receberam TDF-FTC e os restantes 1584 placebo (Baeten et al., 2012).

Durante o estudo ocorreram 96 seroconversões, das quais 14 já apresentavam no início do estudo presença de ANR viral detetados retrospetivamente. Assim sendo, são considerados 82 casos de infeção 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. Isto significa 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% (Tabela 2). Avaliando a eficácia em função do sexo, concluiu-se que não houve discrepâncias significativas (Baeten et al., 2012).

Este estudo prova que o PrEP com TDF ou TDF-FTC pode ser uma estratégia preventiva em casais serodiscordantes, reduzindo a incidência de casos de infeção em ambos os sexos, pela sua capacidade de proteção contra o vírus (Baeten et al., 2012).

5.2.3. FEM-PrEP – O TDF/FTC reduz o risco de seroconversão em mulheres africanas?

No período decorrido entre Junho 2009 e Abril 2011, realizou-se um estudo (FEM-PrEP) em mulheres oriundas do Quénia, África do Sul e Tanzânia com idades compreendidas entre os 18 e os 35 anos, com o objetivo de verificar a segurança e eficácia do TDF-FTC face ao placebo na diminuição do risco de seroconversão. Secundariamente, pretendeu-se determinar o efeito do TDF-FTC no número de células TCD4+ e nos níveis de ARN viral, a taxa de infeções com resistências ao TDF-FTC, as alterações dos comportamentos de risco e a taxa de adesão (Van Damme et al., 2012).

Van Damme et al. (2012) considerou os requisitos do CDC, no entanto a gravidez não foi critério de exclusão, foi exigida a não utilização de contracetivos de barreira e que tivessem um ou mais atos sexuais vaginais nas duas semanas anteriores ou mais que do um parceiro sexual no último mês (Van Damme et al., 2012).

Foram incluídas no estudo 2120 mulheres, 1062 no grupo de TARc e 1058 no grupo com placebo, no entanto, após deteção de DSTs, infeção por HIV pré-existente ou mesmo desistências por opção pessoal, apenas prosseguiram o estudo 1741 participantes (Van Damme et al., 2012).

Após terminado o estudo verificou-se que 73 mulheres sofreram seroconversão: 34 expostas ao TDF-FTC e 39 que tinham tomado placebo, sem diferenças discrepantes na contagem de células TCD4+ ou na carga de ARN viral. Assim sendo, a eficácia da terapêutica ARV foi de 6%, não se verificando nenhuma redução significativa do risco na aquisição de HIV quando comparada ao placebo (Tabela 2) (Van Damme et al., 2012).

De acordo com os autores, pensa-se que a falta de eficácia, ou a pouca eficácia conseguida, se deveu à fraca adesão e a possíveis fatores biológicos envolvidos, como o nível de citoquinas - o gel de tenofovir 1% revelou-se menos eficaz em mulheres com elevado teor de citoquinas na mucosa vaginal. Os autores também consideram que o efeito protetor do TDF-FTC pode ficar diminuído na presença de elevada carga vírica do parceiro infetado, caso este se encontre na fase aguda de infeção (Van Damme et al., 2012).

A título de conclusão, o PrEP com TDF-FTC, não reduziu a incidência de infeção por HIV e esteve associado ao aumento de reações adversas quando comparado ao placebo. O estudo terminou antes da data prevista devido à falta de adesão, ao

reduzido número de participantes que concluiu o estudo (771) e à pouca eficácia dos ARV (Van Damme et al., 2012).

5.2.4. TDF2 – Qual a eficácia do TDF em indivíduos heterossexuais?

Thigpen et al. (2012) realizou um estudo (TDF2) em Francistown e Gaborone, Botswana e incluiu 1219 participantes heterossexuais, de ambos os sexos, com idades entre os 18 e os 39 anos e sexualmente ativos, com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia na redução da incidência de HIV, do TDF-FTC face ao placebo (Thigpen et al., 2012).

Dos 1219 indivíduos, 611 (50,1%) fizeram profilaxia com TDF-FTC e 608 (49,9%) com placebo (Thigpen et al., 2012).

De acordo com o relatado pelos participantes, a maioria teve relações sexuais com mais do que um parceiro no mês anterior e dos indivíduos que administraram o ARV, 81,4% usaram preservativo em relações sexuais ocasionais e 2,6% tiveram relações sexuais anais. Comparando estes dados com os do grupo placebo as diferenças não são significativas: 79,2% usaram contracetivo barreira e 2,5% envolveram-se em relações sexuais anais (Thigpen et al., 2012).

Um total de 36 participantes sofreu seroconversão, 10 no grupo FTC-TDF e 26 no grupo placebo – 61,7% eficaz. No entanto, excluíram-se três participantes (um no grupo FTC-TDF e dois no grupo placebo), dado ter-se comprovado que sofreram seroconversão no início do estudo, o que significa que a terapêutica combinada teve uma eficácia de 62,2% na proteção contra infeção por HIV (Tabela 2) (Thigpen et al., 2012).

O efeito protetor revelou-se superior quando a análise foi restringida aos participantes que afirmaram a correta administração do ARV nos 30 dias anteriores, o que demonstra a influência da adesão na eficácia de PrEP. A eficácia ajustada à adesão foi de 78% (Thigpen et al., 2012).

Os autores, embora o presente estudo tenha revelado eficácia, consideraram no mesmo algumas limitações. O número de participantes que completaram o estudo foi inferior ao esperado, sendo que muitos participantes abandonaram o estudo por motivos de mobilidade ou conflito de interesses. Por outro lado, os resultados obtidos não podem ser generalizados, pois a eficácia do TDF-FTC não foi testada em possíveis diferentes vias de transmissão do vírus: sexo anal e utilização de drogas injetáveis. Por último, este

estudo não permite uma distinção da eficácia destes ARV por géneros (Thigpen et al., 2012).

5.2.5. iPrEx – Eficácia de PrEP em homossexuais

O estudo iPrEx,"Preexposure Prophylaxis Initiative", realizado entre Julho de 2007 e Dezembro de 2009 em onze locais de seis países diferentes, teve por objetivo avaliar a segurança e eficácia da toma diária única de FTC-TDF como prevenção na aquisição de HIV em homens e mulheres transexuais que tenham atividade sexual com outro homem (Grant et al., 2010).

Torna-se um estudo de uma importância relevante a nível de Saúde Pública, uma vez que o risco de ocorrer infeção por HIV em relações de sexo anal desprotegido é vinte vezes superior do que em relações de sexo vaginal desprotegidas. É preciso não esquecer também o constante aumento da prevalência neste grupo populacional (Grant et al., 2010; MTN, 2013a)

A seleção dos participantes seguiu os critérios do CDC, no entanto foram escolhidos participantes do sexo masculino, com idade superior a 18 anos e excecionalmente foram incluídos treze indivíduos com infeção crónica por VHB. Selecionaram-se 2499 homens com idades compreendidas entre 18 e 67 anos, para serem incluídos no estudo, dos quais apenas 29 eram transexuais (Grant et al., 2010).

Através de atribuição aleatória e não revelada, 1251 participantes tomaram FTC-TDF em dose única diária e os restantes 1248 tomaram placebo (Grant et al., 2010).

Foram diagnosticados 110 casos de seroconversão, 10 dos quais já apresentavam ANR viral com ausência anticorpos anti-HIV na visita inicial (dois casos no grupo TDF-FTC e oito no grupo placebo) detetados retrospetivamente. Dos restantes 100, o ANR foi detetado antes da seroconversão e 36 dos casos ocorreram no grupo com FTC-TDF e 64 no grupo placebo, o que se traduz numa proteção adicional de 44% na incidência de HIV, sem evidências de prolongamento de tempo até à seroconversão (Tabela 2). Ao avaliar os níveis de ARN viral e contagem de células TCD4+ não se verificam diferenças significativas entre os dois grupos (Grant et al., 2010).

A eficácia revelou-se superior nos indivíduos que revelaram ter tido relações sexuais anais de caráter recetivo (Grant et al., 2010).

Nas visitas mensais, onde foi feito o acompanhamento individualizado, constatou-se que houve uma diminuição dos comportamentos de risco, ou seja, o

número de parceiros sexuais por indivíduo diminuiu e o uso do preservativo tornou-se uma prática mais recorrente. Assim se comprova que aconselhamento, fornecimento gratuito de preservativos, constante rastreio de DSTs, HIV, etc. são ferramentas complementares essenciais ao sucesso de PrEP (Grant et al., 2010).

Em 2012, a FDA aprovou, nos Estados Unidos da América, a administração oral de TDF/FTC para a redução da transmissão em indivíduos do sexo masculino em elevado risco com relações sexuais com outro homem (De Man et al., 2013).

5.2.6. Bangkok Tenofovir Study – PrEP em consumidores de drogas injetáveis

No ano de 2011, cerca de 2,5 milhões de pessoas contraíram HIV/SIDA e uma em cada dez infeções foi provavelmente causada pelo uso de drogas injetáveis. (Choopanya et al., 2013).

Reconhecendo a velocidade com que o HIV se propaga entre os consumidores de drogas injetáveis, torna-se urgente encontrar uma estratégia eficaz e segura que combata esta via de transmissão (Martin et al., 2011).

O Bangkok Tenofovir Study decorreu entre Junho de 2005 e Julho de 2010 e teve por objetivo avaliar a eficácia do tenofovir na redução de transmissão do HIV em consumidores de drogas injetáveis. Envolveu 2413 participantes com idade média de 31 anos e dos quais 80% eram do sexo masculino. Foi conduzido em dezassete clínicas de Bangkok, onde são disponibilizados todos os serviços de aconselhamento, rastreio, cuidados primários, dispensa de preservativos e limpeza do material de injeção acompanhada de uma demonstração da sua correta utilização (Choopanya et al., 2013).

A escolha do ARV baseou-se na sua potente ação, longo tempo de semi-vida, por ser de toma diária única, por apresentar poucas resistências e por, quando administrado conjuntamente com a metadona, não induzir alteração das propriedades farmacocinéticas ou farmacodinâmicas - cerca de 22% dos participantes encontravam-se em tratamento com metadona (Choopanya et al., 2013; Martin et al., 2011).

Mais uma vez foram seguidos os critérios de CDC, com exceção de que, neste caso, o consumo de drogas injetáveis nos últimos doze meses era exigido (Choopanya et al., 2013).

Dos 2413 participantes, 1204 foram à administração de TDF e 1209 de placebo (Choopanya et al., 2013).

Foram diagnosticadas 52 seroconversões: 17 indivíduos tornaram-se HIV positivos com a administração de TDF e 35 com placebo. Foram, contudo, excluídos dois participantes do grupo placebo por já se encontrarem previamente em fase aguda de infeção. Juntamente com o acompanhamento mensal e todos os serviços aí dispensados, verificou-se uma diminuição de risco de infeção de 48,9% com a toma diária única de TDF (Tabela 2). Verificou-se uma maior eficácia em participantes do sexo feminino (79%) e nos participantes com idade superior a quarenta anos (89%) (Choopanya et al., 2013).

Nos indivíduos que sofreram seroconversão ao longo do estudo, verificou-se que a contagem de linfócitos CD4 foi semelhante em ambos os grupos, mas a concentração de ARN viral no plasma revelou-se mais baixa no grupo com TDF (Choopanya et al., 2013).

No decurso das entrevistas aos participantes, verificou-se uma diminuição da exposição ao comportamento de risco, ou seja, o uso de drogas injetáveis durante o ensaio diminuiu, em que menos de metade, 1018 (45%) dos participantes, o continuou a fazer incluindo 35 (70%) dos indivíduos que se tornaram seropositivos. A partilha de seringas já utilizadas e as relações sexuais com mais do que um parceiro também decresceram (Choopanya et al., 2013).

Tabela 2: Redução da incidência por HIV nos diferentes estudos de PrEP useo ARV sob forma farmacêutica oral. Adaptado de Baeten e Celum (2012).

Estudo (Local)	**População**	**ARV PrEP**	**Redução da incidência por HIV**
Bangkok Tenofovir Study (Tailândia)	2413 consumidores de drogas injetáveis	TDF e placebo	48,9%
iPrEx (Brasil, Equador, Perú, África do Sul, Tailândia e Estados Unidos)	2499 homosexuais masculinos e mulheres transexuais	TDF-FTC e placebo	44%
TDF2 (Botswana)	1219 homens e mulheres heterossexuais	TDF-FTC e placebo	62,2%
FEM-PrEP (Quénia, África do Sul, Tanzânia)	2120 mulheres	TDF-FTC e placebo	6%
Partners PrEP Study (Quénia, Uganda)	4747 homens e mulheres heterossexuais (casais serodiscordantes)	TDF, TDF-FTC e placebo	67% com TDF 75% com TDF/FTC

5.3. A eficácia de PrEP utilizando microbicidas

O risco de infeção por HIV está associado à infecciosidade do parceiro sexual e à suscetibilidade do indivíduo exposto, o que torna importante a utilização de um produto que diminua a infecciosidade e aumente a resistência à infeção (Shattock & Rosenberg, 2012).

Microbicidas são produtos de aplicação na mucosa vaginal ou retal que contém um princípio ativo que, reduz ou bloqueia a infeção por DSTs, inclusivamente pelo HIV, e são utilizados temporalmente perto do ato sexual. Estes produtos podem apresentar-se sob diversas formas: gel, cápsulas, comprimidos, filmes e anéis intravaginais (Abdool Karim et al., 2010; Abdool Karim et al., 2011; Gengiah et al., 2012; Shattock & Rosenberg, 2012).

A utilização de microbicidas pretende inibir ou bloquear os primeiros passos no processo de infeção na mucosa vaginal ou retal, reduzindo o risco de infeção e prevenindo a sua transmissão. Sendo produtos de aplicação tópica, elevadas concentrações de fármaco podem ser atingidas no local de exposição viral, evitando a exposição sistémica que, por sua vez, reduz o risco de toxicidade (Abdool Karim & Baxter, 2012; Shattock & Rosenberg, 2012).

Com a utilização do gel de tenofovir, por exemplo, a concentração máxima média atingida no fluido cervicovaginal é de $1{,}9\text{x}10^{6}$ ng/ml após uma dose única, enquanto que no plasma se verifica um valor de 4,0 ng/ml e no tecido vaginal $2{,}29\text{x}10^{5}$ ng/ml (Gengiah et al., 2012).

Os microbicidas devem ser seguros, não apresentar toxicidade local, ser eficazes, aceites pelos utilizadores de forma a aumentar a sua adesão e devem, ainda, alcançar em quantidades suficientes o trato genital ou retal sem induzir o desenvolvimento de resistências (Shattock & Rosenberg, 2012).

Esta estratégia pode ser útil por interferir com a primeira fase de replicação do HIV – entrada do vírus, garantindo proteção contra a infeção e interrompendo o processo de transmissão (Figura 6) (Shattock & Rosenberg, 2012).

Os microbicidas já estudados podem ser (Abdool Karim & Baxter, 2012):

- Tampões: suportam as defesas naturais da do trato genital;

- Bloqueadores: criam uma barreira que impede a entrada do vírus nas células da mucosa vaginal;

- Agentes antirretrovirais: inibem a replicação vírica.

A mucosa vaginal mantém um pH próximo de 4, conseguido através das secreções de ácido láctico pelos lactobacilos. Estes lactobacilos são muitas vezes destruídos por infeções vaginais ou pelo sémen, o que leva a um aumento do risco de infeção por HIV devido à perda desta barreira protetora. Assim sendo, a utilização de tampões, como o BufferGel, para manter o pH natural da vagina pode constituir uma boa estratégia PrEP (Abdool Karim & Baxter, 2012).

Bloqueadores, como o gel PRO2000, têm vindo a ser avaliados pela sua potencial capacidade de prevenir a fusão do vírus com a célula hospedeira (Abdool Karim & Baxter, 2012).

Por último, os antirretrovirais, como o gel de tenofovir, podem inibir a replicação do HIV, atuando localmente na mucosa do trato genital em fases específicas do ciclo de replicação do vírus (Abdool Karim & Baxter, 2012).

A grande vantagem da administração dos microbicidas é poderem ser aplicados em concentrações muito superiores comparativamente à forma oral (Shattock & Rosenberg, 2012).

Os estudos já concluídos baseiam-se na aplicação do gel microbicida dependente do ato sexual, ou seja, o gel é aplicado sempre antes e/ou depois da relação sexual. Esta prática pode ser vantajosa por tornar o fármaco disponível antes da exposição viral contudo, implica um planeamento prévio das relações sexuais, o que pode resultar numa diminuição da adesão (Shattock & Rosenberg, 2012).

O gel de tenofovir 1% é composto por 40 mg de 9 – [(R) -2 - (fosfonometoxi) propil] adenina monohidrato numa solução de água purificada com edetato disódico, ácido cítrico, glicerina, metilparabeno, propilparabeno e hidroximetilcelulose (Abdool Karim et al., 2010).

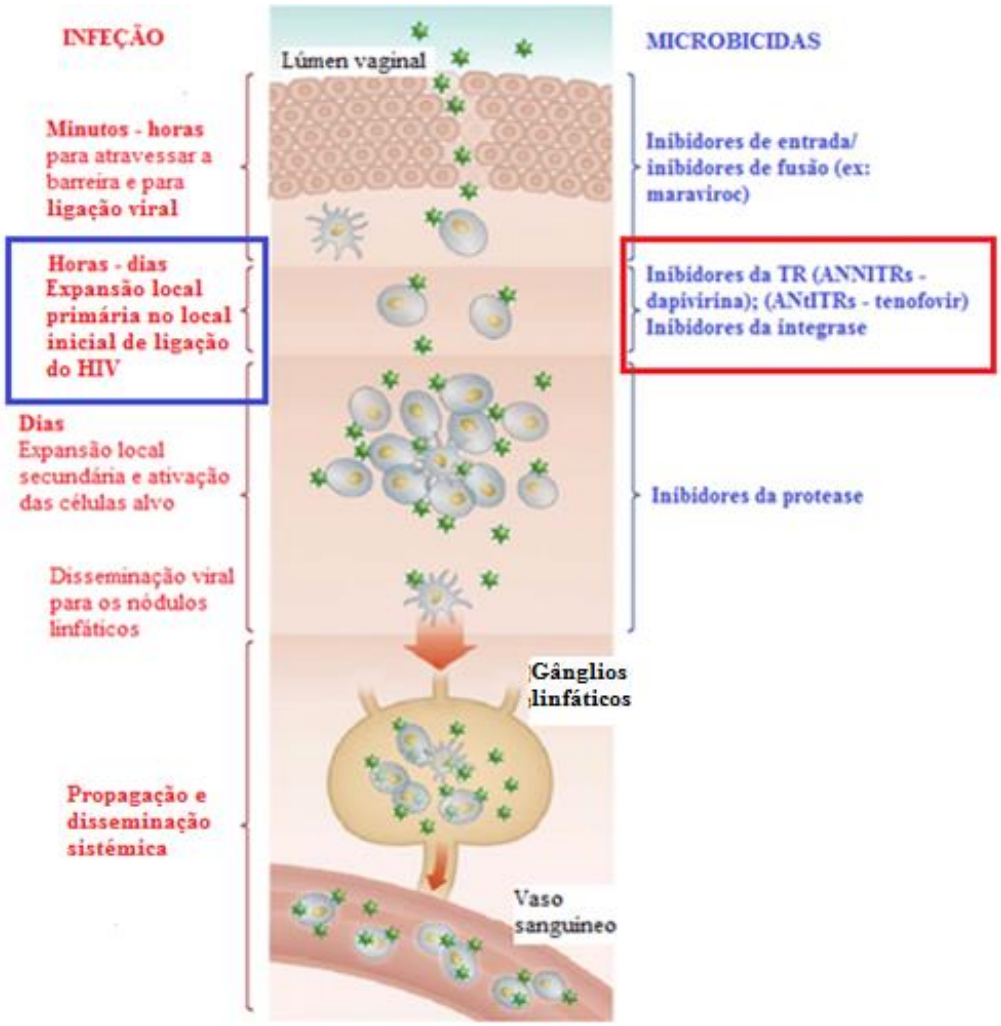

Figura 6: Infeção na mucosa vaginal e potenciais pontos de intervenção dos microbicidas. Adaptado de Shattock & Rosenberg (2012).

5.3.1. CAPRISA 004 – Gel vaginal de tenofovir 1%. Será uma estratégia PrEP segura e eficaz?

Entre Maio de 2007 e Março de 2010 realizou-se o estudo CAPRISA 004 em mulheres sul-africanas HIV negativas, sexualmente ativas que não usavam contracetivos de barreira e com idades compreendidas entre os 18 e os 40 anos, de forma a testar a eficácia e segurança do gel vaginal de tenofovir 1% na prevenção da infeção por HIV. Das 1085 mulheres selecionadas apenas 889 foram incluídas na análise (Abdool Karim et al., 2010).

As participantes inseriam uma dose de gel 12 horas antes da relação sexual e uma segunda dose nas 12 horas seguintes à relação, não podendo fazer mais que duas doses diárias (Abdool Karim et al., 2010).

A carga viral no momento da seroconversão nas participantes com tenofovir foi de $10^{4.65}$ cópias de ARN/ml e no grupo placebo foi $10^{4.30}$, o que revelou que o gel de tenofovir não teve qualquer impacto na concentração de ARN viral (Abdool Karim et al., 2010).

Concluiu-se que o gel de tenofovir 1% reduziu a 39% da infeção por HIV (Tabela3) (Abdool Karim et al., 2010).

5.3.2. HPTN 035 – Gel PRP2000 5% vs. BufferGel vs. Placebo

O estudo HPTN 035, realizado em África do Sul, Zimbabué, Zâmbia, Estados Unidos e República do Malawi, abrangem 3050 participantes do sexo feminino com idades superiores a 18 anos, sexualmente ativas, com pelo menos um ato sexual nos três meses anteriores, por forma a determinar a segurança e eficácia do gel tampão e do gel PRO2000 5% na prevenção do HIV em mulheres, comparativamente com o gel placebo (Abdool Karim et al., 2011).

O gel tampão tem como função proteger contra a infeção por HIV mantendo o pH ácido normal na mucosa vaginal quando em presença de ejaculação (Abdool Karim et al., 2011).

O gel PRO2000 5% contém um polímero aniónico e protege contra infeção por HIV inibindo a entrada do vírus na célula-alvo (Abdool Karim et al., 2011).

As participantes receberam instrução para aplicarem o gel cerca de uma hora, ou menos, antes de cada relação sexual (Abdool Karim et al., 2011).

Foram diagnosticadas 194 seroconversões, 36 com PRO 2000 5%, 54 com a utilização do gel tampão, 51 com placebo e 53 sem utilização de gel (Abdool Karim et al., 2011).

O gel PRO2000 reduziu em 30% a infeção por HIV comparativamente ao placebo; em contrapartida, o gel tampão demonstrou segurança mas sem qualquer impacto na alteração do risco por infeção (Tabela 3) (Abdool Karim et al., 2011).

Era de esperar que o gel tampão reduzisse a prevalência da vaginose bacteriana e consequentemente reduzisse a suscetibilidade do HIV, contudo este resultado não foi observado (Abdool Karim et al., 2011).

Nenhum dos geles demonstrou efeito contracetivo no estudo em causa (Abdool Karim et al., 2011).

O gel PRO2000 demonstrou uma redução de 30% na infeção por HIV, no entanto, estes resultados não foram estatisticamente significantes. Estes resultados foram reforçados pelo Programa de Desenvolvimento de Microbicidas que, posteriormente, confirmou que este gel confere um efeito protetor muito reduzido, ou mesmo nulo (Abdool Karim et al., 2011).

Tabela 3: Redução da incidência por HIV nos diferentes estudos de PrEP usando microbicidas. Adaptado de De Man et al. (2013).

Estudo (Local)	**População**	**Microbicida PrEP**	**Redução da incidência por HIV**
CAPRISA 004 (África do Sul)	889 mulheres sexualmente ativas	Gel tenofovir 1% e placebo	39%
PRO2000 (África do Sul e Estados Unidos)	3050 mulheres sexualmente ativas	Gel PRO2000 0,5%; BufferGel, placebo ou sem gel	30%

5.4. A influência da adesão à terapêutica na eficácia de PrEP

A transmissão do HIV pode ser prevenida através de uma eficaz supressão da replicação viral utilizando ARV, no entanto, a adesão é um fator fundamental no sucesso desta terapêutica quando utilizada no tratamento da infeção por HIV. Assim sendo, tem vindo a ser considerada essencial e influente em PrEP, para reduzir e dificultar o risco de transmissão da infeção (Baeten et al., 2012; Haberer et al., 2013; Kalichman et al., 2010).

Considera-se que o grau de proteção contra o HIV está fortemente relacionado com a adesão. Desta forma, as discrepantes taxas verificadas nos estudos de PrEP podem explicar os resultados de eficácia díspares neles averiguados, tendo-se estabelecido uma relação direta entre os níveis de fármaco circulantes no plasma e a eficácia dos ARV no PrEP (Haberer et al., 2013).

A falta de adesão aumenta a infecciosidade do HIV permitindo um aumento da carga viral na mucosa genital e, muitas vezes, está associada a um elevado número de parceiros sexuais e relações sexuais desprotegidas (Kalichman et al., 2010).

A supressão viral e consequente redução da infecciosidade implica uma adesão inicial de 95% e uma continuação da mesma em pelo menos 80%, em regimes IPs (Kalichman et al., 2010).

Nos vários estudos de PrEP já descritos avaliou-se a adesão com o objetivo de compreender e estabelecer uma relação entre a adesão à terapêutica e a proteção contra a infeção por HIV. Para tal, foram utilizadas diversas estratégias de quantificação da adesão terapêutica, incluindo a descrição dos próprios participantes, a contagem de comprimidos devolvidos e os níveis de fármaco presentes no plasma (Baeten et al., 2012; Haberer et al., 2013).

Embora as entrevistas aos participantes demonstrem uma elevada adesão terapêutica, estes resultados são refutados quando analisadas as concentrações de fármaco detetáveis no plasma (De Man et al., 2013).

Cohen et al. (2011), através da contagem de comprimidos devolvidos, estimou uma adesão superior a 95%, em 79% dos indivíduos com terapêutica precoce e em 74% dos participantes com terapêutica tardia, o que pode justificar os satisfatórios resultados – redução de 96% da suscetibilidade e transmissão da infeção por HIV (Cohen et al., 2011).

Baeten et al. (2012), através da contagem de comprimidos devolvidos e do reduzido número de indivíduos retirados do estudo, estimou uma adesão de 82%. No Partners PrEP Study avaliaram-se os níveis séricos de fármaco: dos 29 participantes que sofreram seroconversão, tanto administrando TDF como TDF-FTC, apenas 31% tinham níveis detetáveis de TDF no plasma avaliados na visita de seroconversão; de 198 participantes que não sofreram seroconversão, 82% revelaram a presença de TDF no sangue (Tabela 4). Assim, os níveis detetáveis de TDF foram associados a uma redução relativa do risco de infeção por HIV-1 de 86%, com TDF, e de 90% com TDF-FTC (Tabela 6) (Baeten et al., 2012).

Van Damme et al. (2012), no estudo realizado em mulheres africanas (FEM-PrEP), avaliou a adesão em 95% através de entrevista às participantes, ou seja, 95% das mulheres afirmaram a toma do ARV sempre ou quase sempre, e em 88% através da contagem de comprimidos entregues nas visitas mensais. Os autores consideraram que concentrações iguais ou superiores a 10 ng/ml no plasma revelam a toma do ARV nas últimas 48 horas. Avaliando-se os níveis recentes de TDF presentes no sangue das participantes que permaneceram HIV negativas, a taxa foi aproximadamente 35% (27 em 78 indivíduos). Nas participantes que sofreram seroconversão a taxa foi de 26% (7/27), o que revelou uma adesão muito baixa e comprometeu os objetivos a que o estudo inicialmente se propôs (Tabela 4). Neste contexto, torna-se muito importante desvendar o motivo pelo qual não houve uma maior adesão mesmo havendo disponibilidade para comparecer nas visitas mensais e realização de testes serológicos (Van Damme et al., 2012).

No estudo realizado em Botswana (TDF2), em indivíduos heterossexuais, os resultados mostraram-se bastante satisfatórios: cerca de 94% de adesão foi revelado nas entrevistas aos participantes; 84,1% com TFD-FTC e 83,7% com placebo, quando contados os comprimidos devolvidos. Nos indivíduos que sofreram seroconversão foi detetado ARV no plasma de 50% dos participantes (dois em quatro) e nos que permaneceram HIV negativos detetou-se presença de fármaco em 80% (55/69) (Tabela 4). A eficácia do estudo ajustada à adesão foi de 78% (Tabela 6) (Thigpen et al., 2012).

Através da contagem de comprimidos e relato do próprio participante, no estudo iPrEX em Grant et al. (2010), a adesão à terapêutica foi avaliada em 89-95%, no entanto, ao serem avaliados os níveis de concentração de fármaco no organismo os valores revelaram-se bastante inferiores. Nos participantes que sofreram seroconversão durante o estudo a adesão foi de 9%, ou seja, num total de 34 indivíduos apenas três revelaram níveis de fármaco detetáveis no plasma. Nos que permaneceram HIV negativos, 22 em 43 tinham uma taxa de fármaco detetável no sangue demonstrando uma adesão de 51% (Tabela 4). A eficácia do TDF-FTC ajustada à adesão foi de 95%. (Tabela 6) (Grant et al., 2010).

Este estudo permitiu concluir que o aconselhamento e o incentivo à adesão terapêutica devem ser personalizados para cada participante, tentando ser ajustados ao estilo de vida de cada um e atendendo a todas as barreiras sociais (De Man et al., 2013).

De forma a uma melhor avaliação da adesão e, mesmo como incentivo, em Choopanya et al. (2013) foi dada opção de escolha aos participantes consumidores de drogas injetáveis: visitas diárias em que a toma do comprimido era observada ou apenas visita mensal. A adesão média verificada no primeiro caso foi de 94,8% e no segundo de 100% em 86,9% do tempo de estudo. Foi verificada uma maior adesão nos participantes do sexo feminino (95,6%) e nos indivíduos de idade superior a quarenta anos (98,2%). Ao analisar a concentração de fármaco no plasma dos indivíduos que sofreram infeção, a adesão foi de 39% (fármaco detetável em cinco de um total de 13 participantes) e nos que permaneceram seronegativos foi de 67% (93/138) (Tabela 4) (Choopanya et al., 2013).

Porém, todos estes métodos apresentam limitações: nos autorrelatos podem ser omitidos dados relevantes ou podem mesmo ser esquecidos momentos em que a terapêutica não foi tomada; a contagem de comprimidos está sujeita à manipulação dos participantes; a medição das concentrações de fármaco também pode ser manobrada, em que os indivíduos apenas tomam a medicação nos dias próximos da visita e ainda podem existir fatores biológicos que alteram a biodisponibilidade do fármaco no organismo (Haberer et al., 2013).

Haberer et al. (2013) selecionou uma amostra de 1147 participantes, anteriormente envolvidos no estudo Partners PrEP, de forma a realizar um subestudo exclusivamente no Uganda, que visava estabelecer uma relação entre a adesão terapêutica e a eficácia de TDF e TDF/FTC na redução da incidência de infeção por HIV. Os autores estabeleceram duas estratégias de avaliação: uma visita mensal não anunciada onde é feita a contagem de comprimidos (*unannounced homebased pill counts* – UPC) e, a monitorização eletrónica da data e hora de abertura dos frascos, atualizada mensalmente (*medication event monitoring system* – MEMS) (Haberer et al., 2013).

Dos participantes envolvidos, 53% eram do sexo masculino com idade média de 34 anos e 99% estavam casados há oito anos e meio, em média. No parceiro HIV positivo o número médio de células CD4 foi de 491 células/μl (Haberer et al., 2013).

A distribuição do fármaco foi aleatória e a toma de placebo foi atribuída a 402 indivíduos, a de TDF a 359 e a terapêutica combinada de TDF/FTC a 386 (Haberer et al., 2013).

Durante o subestudo de adesão terapêutica observaram-se 14 casos de infeção por HIV e todos eles no grupo placebo, o que indica uma eficácia de 100% do PrEP na prevenção do HIV (Haberer et al., 2013).

Em Haberer et al. (2013) a adesão estimada foi de 99,1% quando utilizada a estratégia UPC e 87,2% com MEMS (Tabela 4) (Haberer et al., 2013).

Em determinados períodos do estudo foi observada uma adesão inferior a 80%. Estes resultados foram relacionados com vários fatores, como a atividade sexual, em que participantes com uma menor, ou nenhuma, foram associados a uma menor adesão terapêutica por presumirem que não estão expostos ao vírus. O mesmo foi visível em casos em que o participante teve relações sexuais com outro parceiro, assumindo também um menor risco de infeção. O excessivo consumo de álcool e participantes numa faixa etária mais jovem foram, também, consideradas causas de pouca adesão. Em contrapartida, participantes envolvidos em relações poligâmicas revelaram uma adesão muito satisfatória (Haberer et al., 2013).

Haberer et al. (2013) considera, no entanto, existirem várias limitações ao estudo, assumindo que nenhuma avaliação da adesão pode ser perfeita, neste caso pode sempre existir manipulação, embora em menor escala, com existência de comprimidos perdidos ou partilhados (Haberer et al., 2013).

Este estudo suporta a teoria de que o PrEP é realmente eficaz na prevenção da infeção por HIV e o seu sucesso está associado a uma elevada adesão terapêutica, o que sugere a urgência de serem desenvolvidas medidas que promovam a adesão (Haberer et al., 2013).

Tabela 4: Taxa de adesão à terapêutica nos diferentes estudos através de vários métodos. Adaptado de De Man et al. (2013) e Choopanya et al. (2013) .

Estudo (Local)	**População**	**PrEP**	**Adesão**			
			Auto-relato	Contagem de comprimidos	[fármaco] HIV+	[fármaco] HIV-
Bangkok Tenofovir Study (Tailândia)	2413 consumidores de drogas injetáveis	TDF e placebo	>90%	-	39%	67%
iPrEx (Brasil, Equador, Perú, África do Sul, Tailândia e EU)	2499 homosexuais e mulheres transexuais	TDF-FTC e placebo	89-90%	89-90%	9%	51%
TDF2 (Botswana)	1219 homens e mulheres heterossexuais	TDF-FTC e placebo	94%	84%	50%	80%
FEM-PrEP (Quénia, África do Sul, Tanzânia)	2120 mulheres	TDF-FTC e placebo	95%	88%	26%	35%
Partners PrEP Study (Quénia, Uganda)	4747 homens e mulheres heterossexuais (casais serodiscordantes)	TDF, TDF-FTC e placebo	-	82%	31%	82%
Subestudo Partners PrEP Study (Uganda)	1147 homens e mulheres heterossexuais (casais serodiscordantes)	TDF, TDF-FTC e placebo	UPC: 99,1% MEMS: 87,2%			

Avaliar a adesão terapêutica nos microbicidas continua a ser um desafio, onde já foram utilizadas inúmeras estratégias, tais como, questionários, contagem de aplicadores devolvidos e deteção da concentração de fármaco no organismo. Porém, todos eles apresentam limitações, todos estão sujeitos a manipulações pelos participantes (Leu et al., 2013).

No estudo CAPRISA 004 a adesão foi estimada pela divisão de metade do número de aplicadores devolvidos mensalmente pelo número de atos sexuais reportados pelas participantes, assumindo que cada relação sexual implicou duas aplicações. Ao longo do estudo foram dispensados 181 340 aplicadores e foram devolvidos 95,2% dos mesmos. A adesão estimada através do número de aplicadores devolvidos pelas 884 participantes indica que, em média, 72% dos atos sexuais envolveram o uso do gel duas vezes (Tabela 5) (Abdool Karim et al., 2010).

Nos indivíduos que permaneceram HIV negativos ao longo do estudo a adesão foi de 61,3%, enquanto que os indivíduos que sofreram seroconversão revelaram uma taxa de adesão ligeiramente inferior, 59,2% (Tabela 5) (Abdool Karim et al., 2010).

A eficácia do gel tenofovir 1% ajustada à taxa de adesão à terapêutica foi de 54% (Tabela 6) (Abdool Karim et al., 2010).

Concluiu-se também que as mulheres que mais aderiram à terapêutica foram as que revelaram menor número de relações sexuais (Abdool Karim et al., 2010).

Abdool Karim et al. (2011), pelo relatado pelas participantes, verificou que o gel (PRO2000 5%, gel tampão ou placebo) foi utilizado em 81,1% dos atos sexuais e a sua adesão foi semelhante nos três grupos (Abdool Karim et al., 2011).

Leu et al. (2013) realizou um estudo que decorreu de Novembro de 2010 a Julho de 2011, com 46 participantes, na sua maioria homens, e utilizou uma nova estratégia que envolve um sistema interativo com entrevista via telefónica cada vez que o gel, de tenofovir 1% ou placebo, é utilizado (Leu et al., 2013).

Os resultados foram bastante satisfatórios mostrando uma adesão ao método de 89,9%. Dos 46 participantes, 32 ligaram todos os dias e apenas sete falharam um dia. A taxa de adesão, baseada nos reportórios dos participantes, foi de 90,7%. Fazendo uma análise comparativa entre os aplicadores devolvidos e os relatos através do sistema telefónico, os resultados são concordantes em 80,4% (Leu et al., 2013).

Tabela 5: **Taxa de adesão à terapêutica microbicida nos diferentes estudos através de vários métodos. Adaptado de De Man et al. (2013), Abdool Karim et al. (2010) e Abdool Karim et al. (2011).**

Estudo (Local)	**População**	**PrEP**	**Adesão**			
			Auto-relato	Aplicadores devolvidos	HIV+	HIV-
CAPRISA 004 (África do Sul)	889 mulheres sexualmente ativas	Gel tenofovir 1% e placebo	-	72%	59,2%	61,3%
PRO2000(África do Sul e Estados Unidos)	3050 mulheres sexualmente ativas	Gel PRO2000 0,5%; BufferGel, placebo ou sem gel	81%	-	-	-

5.5. A segurança do Tenofovir, Tenofovir/Emtricitabina

A maior preocupação associada ao uso de tenofovir consiste na insuficiência renal, por toxicidade da mitocôndria devido à acumulação de fármaco. Quando utilizado em vários estudos, observou-se uma diminuição da reabsorção de glucose, aminoácidos e fosfato, que pode levar a distúrbios no metabolismo do fosfato que contribui para alterações da densidade mineral óssea. Estas alterações ósseas e os distúrbios renais são fatores determinantes e preocupações constantes nos estudos PrEP (Anderson et al., 2011).

Concluídos os estudos, verificou-se que tanto o TDF como o TDF combinado com o FTC são bem tolerados em indivíduos HIV negativo, não se verificando diferenças significativas entre o grupo com ARV e o grupo placebo. Embora o declínio da densidade mineral óssea constitua uma reação adversa característica do TDF, apenas foi verificada em 1% dos participantes. A administração de TDF também costuma estar associada a um aumento do risco de complicações renais, o que também não ocorreu nestes estudos (Baeten & Celum, 2012).

Os efeitos adversos mais frequentes, associados à toma de TDF, são náuseas e vómitos, contudo ocorrem maioritariamente no primeiro mês acabando por desaparecer. Apenas num estudo foi verificada perda de densidade mineral óssea, sendo, no entanto, de realçar que a duração dos estudos é demasiado reduzida, um a dois anos, o que impossibilita uma análise das reações adversas a longo prazo (De Man et al., 2013; Plosker, 2013).

Em Coehn et al. (2011), ao avaliar a segurança e eficácia da terapêutica ARV precoce e tardia, verificaram-se infeções, alterações do sistema nervoso, distúrbios gastrointestinais, nutricionais e metabólicos revelados em semelhante proporção por ambos os grupos incluídos no estudo. Casos de neutropenia, alteração dos níveis de fosfato, dos níveis totais de bilirrubina foram detetados principalmente em participantes a fazer terapêutica imediata (Cohen et al., 2011).

No estudo Partners PrEP por Baeten et al. (2012) os efeitos adversos reportados foram distúrbios gastrointestinais, fadiga e neutropenia mais comum nos indivíduos a tomar TDF-FTC (18%) e TDF (16%) relativamente ao placebo (13%). Sabe-se que o TDF quando administrado com intuito terapêutico causa diminuição da filtração glomerular, no entanto não foi verificado no estudo em causa (Baeten et al., 2012).

No primeiro mês do estudo FEM-PrEP, as participantes a tomarem TDF-FTC reportaram situações de náuseas e vómitos e menos de 5% sofreram disfunções hepáticas ou renais que justificassem interrupção da terapêutica. No grupo TDF-FTC foram reportados trinta e seis reações adversas severas e no grupo placebo vinte e quatro. No grupo com terapêutica combinada, 74 mulheres ficaram grávidas durante o estudo e verificaram-se mais efeitos adversos relacionados com a gravidez nessas participantes, quando comparado com o grupo placebo, que teve 51 casos de gravidez. Existiu, no entanto, um caso de maior gravidade que exigiu medidas de hospitalização, como diarreia severa acompanhada de desidratação (Van Damme et al., 2012).

No estudo TDF2 os efeitos adversos foram significativamente mais notórios no grupo sujeito a TDF-FTC com sintomas de náuseas, vómitos e tonturas no primeiro mês, e um pequeno declínio da densidade mineral óssea que, em alguns casos, resultou em fraturas dois anos após ter terminado o estudo. Nos indivíduos a tomar placebo foi diagnosticado, com maior frequência, leucorreia e corrimento uretral. Em ambos os grupos foi contraída clamídia e gonorreia. Por razões de segurança, 12 participantes do grupo TDF-FTC e nove do grupo placebo interromperam definitivamente a terapêutica (Thigpen et al., 2012).

Os efeitos adversos em Grant et al. (2010), no estudo iPrEX, mostraram-se mais prevalentes no grupo com TDF-FTC face ao grupo placebo, como é exemplo, o aumento dos níveis de creatinina sérica, cefaleias, náuseas, diarreia e perda involuntária de peso (Grant et al., 2010).

No estudo de Choopanya et al. (2013) em utilizadores de drogas injetáveis, a taxa de mortalidade, os efeitos adversos severos reportados e o aumento da creatinina sérica não diferiram significativamente entre os dois grupos de estudo. Os episódios de náuseas e vómitos e o aumento das concentrações de alanina aminotranferase foram mais prevalentes no grupo que recebeu TDF. Por norma, o TDF também está associado a um declínio da função renal, no entanto neste estudo não foram verificados aumentos da creatinina sérica ou doença renal (Choopanya et al., 2013).

No estudo CAPRISA 004, 94,3% dos participantes reportaram pelo menos uma reação adversa. As mulheres que utilizaram o gel de tenofovir revelaram mais episódios de diarreia comparativamente ao placebo, o que possivelmente está relacionado com o efeito local do fármaco. O uso do gel vaginal tenofovir revelou-se seguro, sem registo de alterações renais, hepáticas ou efeitos adversos relacionados com a gravidez (Abdool Karim et al., 2010).

5.6. Infeções por vírus resistentes ao TDF e TDF/FTC

Uma das grandes preocupações dos estudos PrEP prende-se com as resistências ao fármaco. Nenhuma resistência pode ser desenvolvida em indivíduos HIV negativo, mas pode ser desenvolvida se o indivíduo a fazer TARV profilática sofrer seroconversão e não interromper o regime terapêutico. Qualquer resistência desenvolvida pode condicionar a eficácia do ARV no tratamento, caso ocorra seroconversão, daí que a FDA apenas recomende esta estratégia em indivíduos HIV negativo (Abdool Karim & Baxter, 2012; De Man et al., 2013; Okwundu et al., 2012).

As mutações para a emtricitabina ocorrem no codão 184. Alterações num único nucleótido medeiam mudanças no aminoácido a partir da metionina para isoleucina (M184I) ou para valina (M184V), resultando num elevado nível de resistência (Hurt, Eron, & Cohen, 2011).

Mutações em dois codões específicos da TR influenciam a eficácia do tenofovir: K65R e K70E/G. A mutação K65R envolve a transição na segunda posição do nucleótido no codão 65, a qual altera a lisina para arginina e imediatamente causa resistência ao tenofovir. Baseado na sequência de polimorfismos, o subtipo C do HIV-1 é mais suscetível ao desenvolvimento desta mutação. Dependendo da taxa de falência virológica associada à administração de TDF, a prevalência da mutação K65R pode aumentar, resultando num aumento do risco de falha dos estudos PrEP. De forma semelhante, alterações de um nucleótido no codão 70 resulta numa substituição da lisina para glutamato no aminoácido – K70E/G, diminuindo a suscetibilidade ao tenofovir (Gupta et al., 2013); (Hurt et al., 2011).

Baeten et al. (2012) realça a necessidade de novas estratégias de deteção de infeção aguda por HIV, uma vez que iniciar PrEP em indivíduos nesta fase de infeção aguda pode promover o desenvolvimento de resistências (Baeten et al., 2012).

No estudo Partners PrEP em heterossexuais de ambos os sexos, 14 participantes sofreram infeção no momento da randomização, oito das quais pertenciam aos grupos TDF ou TDF-FTC. De entre estes, dois deles, um em cada grupo, desenvolveram resistências virais ao fármaco em estudo. O participante do grupo TDF desenvolveu uma mutação K65R, tornando-se resistente ao tenofovir e o outro participante desenvolveu uma infeção resistente à emtricitabina devido à mutação M184V (Tabela 6). Não se verificaram resistências nos restantes participantes que sofreram seroconversão após randomização (Baeten et al., 2012).

Van Damme et al. (2012), no estudo FEM-PrEP, diagnosticou cinco infeções resistentes à emtricitabina, tendo uma delas acontecido numa participante a tomar placebo. Em contrapartida, não se verificaram resistências ao TDF. No grupo com terapêutica combinada, três foram infetadas pela estirpe viral com mutação M184V e uma com mutação M184I na transcriptase reversa – ambas responsáveis pela resistência ao FTC (Tabela 6). Estes casos foram apenas descobertos após as doze primeiras semanas, o que leva a considerar a hipótese de já estarem infetadas no início do estudo, sendo possível que o uso de TDF-FTC pode encobrir a infeção modificando a carga viral e a produção de anticorpos (Van Damme et al., 2012).

Das 36 seroconversões ocorridas no estudo TDF2, realizado por Thigpen et al. (2012), um em cada grupo de estudo revelou desenvolvimento de mutações resistentes à terapêutica. Mutações resistentes: K65R e M184V na transcriptase reversa foram identificadas no indivíduo infetado pertencente ao grupo TDF-FTC que teve uma infeção aguda irreconhecível no início do estudo. O participante com placebo teve uma infeção resistente com mutação K65R (Tabela 6) (Thigpen et al., 2012).

No estudo iPrEx, foram diagnosticadas 10 infeções de forma retrospetiva. Estes participantes iniciaram o estudo na fase aguda da infeção, pelo que neste momento não foi devidamente detetada. Três destas infeções revelaram-se emtricitabina-resistentes, duas no grupo com terapêutica combinada e uma no grupo placebo. Não foram identificadas infeções resistentes nos indivíduos que apenas se tornaram HIV positivo ao longo do estudo. Por outro lado, também não se verificaram resistências ao tenofovir (Grant et al., 2010).

No estudo realizado em indivíduos consumidores de drogas injetáveis não foram detetadas mutações responsáveis pela resistência ao tenofovir (Choopanya et al., 2013).

Tabela 6: Eficácia ajustada à adesão nos diferentes estudos. Adaptado de de De Man et al. (2013), Abdool Karim et al. (2010) e Abdool Karim et al. (2011).

Estudo (Local)	**População**	**PrEP**	**Redução da incidência por HIV**	**Adesão**				**Eficácia ajustada à adesão**	**Efeitos Adversos à TARV**	**Resistências: mutação**
				Auto-relato	Contagem de comprimidos	[fármaco] HIV+	[fármaco] HIV-			
Bangkok Tenofovir Study (Tailândia)	2413 consumidores de drogas injetáveis	TDF e placebo	48,9%	>90%	-	39%	67%	-	Náuseas, vómitos e ↑ ALT;	-
iPrEx (Brasil, Equador, Perú, África do Sul, Tailândia e EU)	2499 homosexuais e mulheres transexuais	TDF-FTC e placebo	44%	89-90%	89-90%	9%	51%	95%	↑ creatinina sérica, cefaleias, náuseas e ↓peso	3 FTC: M184I/V
TDF2 (Botswana)	1219 homens e mulheres heterossexuais	TDF-FTC e placebo	62,2%	94%	84%	50%	80%	78%	Náuseas, vómitos e ↓ densidade mineral óssea	1 TDF: K65R 1 FTC: M184V;
FEM-PrEP (Quénia, África do Sul, Tanzânia)	2120 mulheres	TDF-FTC e placebo	6%	95%	88%	26%	35%	-	Náuseas, vómitos, diarreia severa e desidratação	3 FTC: M184V; 1 FTC: 184I; Placebo: K65R
Partners PrEP Study (Quénia, Uganda)	4747 homens e mulheres heterossexuais (casais serodiscordantes)	TDF, TDF-FTC e placebo	67% com TDF 75% com TDF/FTC	-	82%	31%	82%	86% (TDF) 90% (TDF/FTC)	Distúrbios GI, fadiga e neutropenia	1 TDF: K65R; 1 FTC: M184V;
CAPRISA 004 (África do Sul)	889 mulheres sexualmente ativas	Gel tenofovir 1% e placebo	39%	-	72%	59,2%	61,3%	54%	Diarreia	-
PRO2000 (África do Sul e Estados Unidos)	3050 mulheres sexualmente ativas	Gel PRO2000 0,5%; BufferGel, placebo	30%	81%	-	-	-	-	-	-

6. Hipóteses explicativas para os diferentes resultados dos estudos PrEP

Os estudos anteriormente descritos permitem uma visão abrangente da epidemia global do HIV e da potencial eficácia de PrEP em reduzir a incidência nos principais grupos expostos a fatores de elevado risco – homossexuais, consumidores de drogas injetáveis, casais heterossexuais serodiscordantes (Baeten & Celum, 2013).

Os estudos Partners PrEP, TDF2 e Bangkok demonstraram elevada eficácia na redução do risco de infeção por HIV pela estratégia PrEP revelando valores de 67-75%, 62,2% e 48%, respetivamente. Um valor relativamente mais baixo foi conseguido no estudo iPrEx – 44%. Resultados bastante menos satisfatórios foram demonstrados no estudo FEM-PrEP, realizado em mulheres africanas no qual se obteve uma redução de apenas 6% no risco de seroconversão (Baeten & Celum, 2012; Baeten et al., 2012; Choopanya et al., 2013; Grant et al., 2010; Thigpen et al., 2012; Van Damme et al., 2012).

Várias hipóteses são formuladas para explicar os diferentes resultados apurados, a saber (Baeten & Celum, 2012):

- Será que a terapêutica antirretroviral alcança os tecidos expostos em concentrações suficientemente elevadas, de forma a conferir proteção? Através de estudos farmacocinéticos, conclui-se que doses orais dos ARV disponíveis em estudos PrEP oferecem diferentes níveis de concentrações nos fluídos cervicovaginais, plasma sanguíneo, tecidos retais e vaginais, alcançando os tecidos retais em maiores concentrações relativamente aos cervicovaginais. A acumulação de emtricitabina é quatro vezes superior no sémen do que no plasma, por exemplo(Anderson et al., 2011; Baeten & Celum, 2012; Cohen et al., 2012; van der Straten et al., 2012).

- Será que o género e a raça do indivíduo têm influência na eficácia de PrEP? Vários estudos também confirmam que o efeito protetor de PrEP pode variar consoante o sexo e a raça (van der Straten et al., 2012).

- Será que uma melhor penetração do tenofovir na mucosa retal, comparativamente à cervicovaginal, oferece uma melhor proteção? A concentração deste ARV é mais de 100 vezes superior nos tecidos retais do que na mucosa vaginal. O estudo FEM-PrEP focou-se na transmissão vaginal o que pode explicar a falta, ou reduzida eficácia. Relativamente à emtricitabina, a sua concentração e 10 a 15 vezes superior na mucosa vaginal do que na retal (De Man et al., 2013).

- Será que os fatores de risco biológicos podem aumentar a suscetibilidade feminina ao HIV, nomeadamente a inflamação genital, o contato sexual com indivíduos em fase aguda de infeção, a utilização de contraceção hormonal e doenças sexualmente transmissíveis? As DSTs diminuem a eficácia de PrEP ao comprometerem o epitélio vaginal ou outros mecanismos imunológicos (Baeten & Celum, 2012; Bruno & Saberi, 2012; van der Straten et al., 2012).

- Será que as estratégias PrEP são menos eficazes em mulheres, cuja exposição é através de sexo vaginal, comparado com participantes do sexo masculino que ao terem relações sexuais com outros homens, têm como principal via de exposição o sexo anal recetivo? Esta hipótese é, no entanto, refutada pelos resultados obtidos nos estudos Partners PrEP e TDF2 onde a taxa d eficácia em mulheres e homens heterossexuais foi elevada (Baeten & Celum, 2012).

Apesar de todas as questões levantadas, a hipótese que melhor sustenta os resultados divergentes é a taxa de adesão – fator determinante no sucesso de PrEP, comprovada pelos estudos FEM-PrEP e iPrEx. O estudo em mulheres africanas terminou antes da data prevista devido ao elevado número de participantes que não pôde completar o estudo. Analisando a concentração de fármaco no plasma dos participantes que sofreram infeção, em ambos os estudos os resultados revelaram as taxas de adesão mais reduzidas: 26% e 9% respetivamente (Baeten & Celum, 2012; Cohen et al., 2012; Van Damme et al., 2012).

No estudo CAPRISA 004, onde foi avaliada a eficácia do gel de tenofovir em mulheres com elevado risco de infeção, observou-se um elevado nível de proteção nas participantes que demonstraram elevada adesão terapêutica, comprovada pela presença da forma ativa do TDF nas células colhidas do epitélio vaginal (Gupta et al., 2013).

Sendo o sucesso de PrEP muito dependente dos níveis de adesão terapêutica, o farmacêutico clínico pode ter um papel determinante. Estudos anteriormente realizados vêm demonstrar que o acompanhamento farmacêutico direto e individualizado ao paciente, onde é reforçada a importância de uma correta administração do fármaco e onde são disponibilizados conhecimentos e informações terapêuticas importantes, aumenta a adesão terapêutica e melhora a qualidade de vida. Desta forma, o farmacêutico consegue minimizar o número de doses falhadas, adotando métodos ajustados às necessidades individuais (Bruno & Saberi, 2012).

7. Próximas estratégias de PrEP

Novas estratégias de PrEP continuam a ser investigadas, como novas classes de antirretrovirais e novas formulações (Baeten & Celum, 2013).

Estudos em animais estão, igualmente, a ser desenvolvidos de forma a identificar potenciais candidatos a PrEP, como o maraviroc e raltegravir. Este último tem revelado uma boa tolerabilidade e eficácia como PrEP em estudos realizados em animais(Abraham & Gulick, 2012; Baeten & Celum, 2013). Também a rilpivirina, um inibidor não nucleósido da TR, tem revelado ser bem tolerado e alcançar eficazmente o trato genital (Abraham & Gulick, 2012).

A dapivirina apresenta uma excelente segurança e dispersão, comprovada no anel vaginal formulado pela International Partnership for Microbicides. Encontra-se a decorrer, em fase I, um estudo para avaliar a segurança e farmacocinética de um anel intravaginal composto por dapivirina/maraviroc (Baeten & Celum, 2013; MTN, 2013b). Relativamente ao tenofovir está a ser desenvolvido um anel vaginal e outro estudo a decorrer irá avaliar a segurança de um gel retal comparativamente à formulação oral (Baeten & Celum, 2013; MTN, 2013b).

Sendo que o maraviroc previne a entrada do HIV nos linfócitos TCD4+, através da sua ligação ao recetor CCR5 na superfície celular, foram realizados estudos para testar a sua eficácia em PrEP. Estudos clínicos revelaram que o maraviroc atinge concentrações três a oito vezes superiores em secreções vaginais e oito a 26 vezes superiores no tecido retal comparativamente ao plasma (Abraham & Gulick, 2012). Atualmente estão a decorrer três ensaios clínicos com objetivo de avaliar a eficácia do maraviroc, em monoterapia ou terapia combinada, como PrEP.

"Exploring HIV Entry Blockade as a Pre-exposure Prophylaxis Strategy in Women" é um dos três estudos que se encontra em curso. Este estudo está ainda em fase de recrutamento de participantes, para fase I, e tem por objetivo investigar uma nova estratégia de PrEP em mulheres, utilizando o maraviroc. Pensa-se que este ARV seja uma boa estratégia preventiva, por alcançar o trato genital feminino em elevadas concentrações e diminuir o número de células sensíveis ao HIV nesta mucosa. Neste estudo, pretende-se medir a quantidade de maraviroc no sangue e no trato genital de participantes HIV negativo, durante e após a sua toma (uma vez/dia ou duas vezes/dia) e durante sete dias. Também serão estudadas as células do sistema imunitário das

participantes, no sangue e no trato genital, de forma a avaliar se o maraviroc tem efeito nestas células que as irá proteger de seroconversão (ClinicalTrials, 2013b).

"Evaluating the Safety and Tolerability of Antiretroviral Drug Regimens Used as Pre-Exposure Prophylaxis to Prevent HIV Infection in At-Risk Men Who Have Sex With Men and in At-Risk Women" encontra-se em fase de recrutamento, para fase II e pretende vir a avaliar a segurança e tolerabilidade de quatro regimes de ARV na prevenção da infeção por HIV, em homossexuais e heterossexuais que estão em risco de transmissão sexual. Os regimes terapêuticos que irão ser utilizados são: maraviroc; maraviroc com emtricitabina; maraviroc com tenofovir e tenofovir com emtricitabina (ClinicalTrials, 2013a).

Por último, encontra-se a decorrer o estudo "First Study to Evaluate the Capacity of Maraviroc Drug to Protect Against HIV Infection in Samples of Rectal Mucosa From Healthy Volunteers" para avaliar a influência do maraviroc em PrEP em indivíduos homossexuais (ClinicalTrials, 2013c).

Relativamente ao tenofovir está a ser desenvolvido um anel vaginal e outro estudo a decorrer irá avaliar a segurança de um gel retal comparativamente à formulação oral (Baeten & Celum, 2013; MTN, 2013b).

8. Modelos matemáticos para as diferentes intervenções em PrEP

Cremin et al. (2013) estimou o impacto de diferentes intervenções: apenas intervenção PrEP; PrEP em combinação com terapêutica antirretroviral imediata; ou ainda esta última em combinação com circuncisão médica masculina, para reduzir a incidência de HIV (Cremin et al., 2013).

Com base nos recursos atualmente disponíveis, a intervenção de PrEP teria um impacto moderado na incidência do vírus, a menos que o custo sofra um decréscimo considerável. Relativamente à terapêutica antirretroviral, quando administrada no imediato, estima-se que é insuficiente para reduzir significativamente a incidência de HIV, embora proporcione melhor qualidade de vida e um rácio custo/beneficio superior, embora, conjuntamente com estratégias de PrEP pode ser obtido um impacto positivo na redução da incidência de infeção. Analisando a utilização conjunta destas duas estratégias, pode vir a ser conseguida uma redução do número de infeções e dos custos económicos que lhe estão associados. Resultados ainda melhores, embora sem interromper por completo a transmissão de HIV, podem ser conseguidos quando adicionada a estratégia de circuncisão médica masculina, procedimento altamente rentável e que confere uma redução permanente do risco de infeção (Cremin et al., 2013).

Concluiu-se que a intensificação da terapêutica antirretroviral e o seu início imediato, constitui uma estratégia muito mais rentável comparativamente ao PrEP, embora, a profilaxia de pré-exposição possa desempenhar um papel adicional na redução da incidência (Cremin et al., 2013).

Vários estudos demonstram o impacto que os custos financeiros têm na eficácia de PrEP, concordando que esta intervenção pode reduzir substancialmente o risco de infeção por HIV em indivíduos com elevado risco de aquisição, embora o orçamento necessário seja bastante elevado (De Man et al., 2013).

Estudos PrEP em fase III, por exemplo, apresentam custos muito elevados, cerca de 36-72 milhões de euros (50-100 milhões de dólares), exigem uma duração prolongada e requerem um elevado número de participantes para que seja possível determinar a eficácia. Nos Estados Unidos da América, o custo médio estimado para a utilização de TDF-FTC é de 607 dólares (Campbell, Herbst, Koppenhaver, & Smith, 2013; Shattock & Rosenberg, 2012).

.

Assim sendo, a utilização conjunta destas três intervenções pode reduzir a disseminação do HIV através do combate às epidemias locais, aos grupos de maior risco e a intervenções nos locais com elevadas taxas de transmissão, dependendo dos recursos disponíveis. Estimativas de custo-efetividade são, no entanto, substancialmente influenciadas por fatores como a adesão terapêutica, o desenvolvimento de mutações resistentes e os efeitos adversos (Campbell et al., 2013; Cremin et al., 2013).

.

9. A influência de questões éticas nos estudos PrEP

Ao longo dos últimos anos, o progresso no desenvolvimento de PrEP tem sido influenciado por questões éticas, incluindo divergências sobre os direitos humanos, moralidade sexual e responsabilidades individuais (Venter, Allais, & Richter, 2013).

A utilização de estratégias PrEP levanta inúmeras questões éticas, tais como: as obrigações dos governos e da indústria para providenciar esta profilaxia; a distribuição de recursos entre a pesquisa, tratamento, aconselhamento, rastreios e terapêutica; grupo populacional prioritário (Paxton et al., 2007).

Por outro lado, perante as evidências de sucesso do PrEP, os profissionais de saúde confrontam-se com questões de caráter ético, tais como: será adequado prescrever terapêutica antirretroviral a um indivíduo saudável com elevado risco de infeção? Não podendo ser esquecido o "bem-estar" do paciente, incluindo a segurança do fármaco, possível desenvolvimento de resistências e exposição a um comportamento de elevado risco implicado na utilização de PrEP. Muitas destas preocupações têm por objetivo estabelecer um equilíbrio entre a saúde pública e os benefícios individuais (Sugarman & Mayer, 2013; Venter et al., 2013).

De forma a avaliar a eficácia e segurança de um determinado produto, este deve ser testado num alargado grupo populacional sexualmente ativo, exposto a fatores de elevado risco de infeção e oriundos de países em desenvolvimento. Assim, são levantadas preocupações relativamente à potencial exploração de populações vulneráveis (Abdool Karim & Baxter, 2012).

Nos estudos de PrEP abordados, um dos pré-requisitos exigidos, ética e moralmente, consiste no aconselhamento sobre comportamentos de risco e na dispensa de preservativos como forma de prevenção da infeção por HIV (Abdool Karim & Baxter, 2012).

Outra preocupação centra-se, porém, na dispensa de agulhas aos toxicodependentes e de preservativos a adolescentes, quando são estes os grupos selecionados, pois expressa incentivo e aprovação dos comportamentos de risco (Paxton et al., 2007).

Paxton, Hope e Jaffre, (2007) acredita que nem julgamentos morais nem responsabilidades sobre comportamentos de risco devem influenciar a tomada de decisão de PrEP. Fatores de custo-eficácia e necessidades clínicas devem ser determinantes na tomada de decisões de caráter de saúde pública (Paxton et al., 2007).

Várias questões práticas, éticas e científicas estão envolvidas nos estudos de microbicidas, tais como a necessidade de prática sexual anal e a utilização de produtos intravaginais. Existem ainda perigos de toxicidade reprodutiva e/ou local devido à aplicação consecutiva do produto no mesmo tecido, podendo, a longo prazo, aumentar o risco de infeção (Abdool Karim & Baxter, 2012).

Compreender as várias questões éticas envolvidas em PrEP é essencial para a sua utilização segura, eficaz e adequada (Haire & Kaldor, 2013).

10. Conclusão

Se a terapêutica antirretroviral for iniciada antes de uma exposição de elevado risco haverá uma diminuição segura da transmissão de HIV?

Os estudos PrEP - recentemente realizados - permitem a resposta a esta questão ao avaliarem a segurança e eficácia de diferentes estratégias de profilaxia de pré-exposição na prevenção da transmissão do vírus nos principais grupos de risco: casais serodiscordantes, consumidores de drogas injetáveis e homossexuais.

A presente dissertação teve por objetivo rever algumas das várias intervenções de PrEP, comparando os resultados obtidos e avaliando as hipóteses explicativas para as discrepâncias observadas.

A circuncisão médica masculina é considerada uma das melhores intervenções na prevenção da infeção por HIV, contudo o seu efeito protetor é enfraquecido por comportamentos de risco.

A maioria dos estudos realizados sobre a eficácia do tenofovir e da emtricitabina em PrEP demonstrou uma redução do risco de infeção por HIV, com valores de eficácia da prevenção da transmissão do HIV-1 compreendidos entre 44% e 75%. Apenas o estudo FEM-PrEP, em mulheres africanas, foi descontinuado pela reduzida eficácia (6%) e adesão verificadas.

O estudo CAPRISA, utilizando outra importante estratégia de PrEP – microbicidas, testou o gel de tenofovir 1%, verificando uma redução de 39% do risco de infeção. Este estudo, demonstrou ainda que taxas de adesão mais elevadas proporcionam resultados de eficácia também mais elevados – nos indivíduos que permaneceram seronegativos verificou-se uma adesão de 61,3%. Coloca-se então a seguinte questão: porque não é o gel de tenofovir 1% utilizado mais regularmente?

Os regimes terapêuticos adotados demonstraram ser bem tolerados - os efeitos adversos mais frequentes, as náuseas e vómitos, surgiram apenas nos meses iniciais.

Uma das maiores preocupações às intervenções de PrEP prende-se com as resistências ao fármaco, pelo que o antirretroviral só deve ser administrado em indivíduos seronegativos.

Várias hipóteses são formuladas para explicar os diferentes resultados apurados nos estudos, embora a mais consistente incida sobre a taxa de adesão à terapêutica que se revelou determinante no sucesso de PrEP. Em todos os estudos, a adesão foi estimada segundo várias estratégias, embora todas elas estivessem sujeitas a manipulações pelos

participantes. A análise dos níveis séricos de fármaco no plasma dos indivíduos que sofreram seroconversão, um dos métodos utilizados na avaliação da adesão terapêutica, revelou taxas inferiores a 50%. Desta forma, estabeleceu-se uma relação direta entre os níveis de fármaco no sangue e a eficácia do antirretroviral. Assim, torna-se importante compreender os motivos que têm levado à reduzida adesão.

Acontece, no entanto, que estamos perante algumas limitações comuns à maioria dos estudos realizados. As visitas mensais, nas quais foi feito um acompanhamento e aconselhamento sobre comportamentos de risco, foram dispensados gratuitamente preservativos e foram realizados rastreios e despiste de infeções, inclusivamente por HIV, podem ter influenciado os resultados de eficácia. Outra limitação inerente aos estudos foi o elevado número de participantes que os abandonam, por opção pessoal ou por motivos de exclusão obrigatória o que, consequentemente, comprometeu o objetivo a que os estudos se propunham. Por outro lado, a eficácia de PrEP, verificada em cada estudo não pode ser generalizada pois, cada um analisou apenas um determinado grupo alvo e uma única via de transmissão – o risco de infeção depende da via de transmissão do HIV.

O progresso no desenvolvimento de estratégias de PrEP é influenciado por questões de caráter ético, incluindo considerações aos direitos humanos, à moralidade sexual e às responsabilidades individuais, pelo que compreender todas as questões éticas envolvidas neste tipo de prevenção se torna essencial à sua utilização segura, eficaz e adequada.

A título de conclusão, a profilaxia de pré-exposição em indivíduos seronegativos é uma estratégia promissora na prevenção da infeção por HIV, com consequente redução da transmissão, morbilidade e mortalidade associadas à infeção.

Bibliografia

Abbas, U. L., Hood, G., Wetzel, A. W., e Mellors, J. W. (2011). Factors influencing the emergence and spread of HIV drug resistance arising from rollout of antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP). *PLoS ONE, 6*(4), e18165.

Abdool Karim, Q., Abdool Karim, S. S., Frohlich, J. A., Grobler, A. C., Baxter, C., Mansoor, L. E., . . . Taylor, D. (2010). Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science, 329*(5996), 1168-1174.

Abdool Karim, S. S., e Baxter, C. (2012). Overview of microbicides for the prevention of human immunodeficiency virus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 26*(4), 427-439.

Abdool Karim, S. S., Richardson, B. A., Ramjee, G., Hoffman, I. F., Chirenje, Z. M., Taha, T., . . . Soto-Torres, L. (2011). Safety and effectiveness of BufferGel and 0.5% PRO2000 gel for the prevention of HIV infection in women. *AIDS, 25*(7), 957-966.

Abraham, B. K., e Gulick, R. (2012). Next-generation oral preexposure prophylaxis: beyond tenofovir. *Curr Opin HIV AIDS, 7*(6), 600-606.

Anderson, P. L., Kiser, J. J., Gardner, E. M., Rower, J. E., Meditz, A., e Grant, R. M. (2011). Pharmacological considerations for tenofovir and emtricitabine to prevent HIV infection. *J Antimicrob Chemother, 66*(2), 240-250.

Antunes, F. (2011a). Estratégias e progressoas na terapêutica anti-retrovírica. Em F. Antunes (Ed.), *Manual sobre sida* (pp. 287-296). Lisboa, Portugal Permanyer Portugal.

Antunes, F. (2011b). Estratégias e progressos na terapêutica anti-retrovírica. Em F. Antunes (Ed.), *Manual sobre sida* (4ª edição ed., pp. 287-296). Lisboa, Portugal: Permanyer Portugal.

Auvert, B., Taljaard, D., Lagarde, E., Sobngwi-Tambekou, J., Sitta, R., e Puren, A. (2005). Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med, 2*(11), e298.

Auvert, B., Taljaard, D., Rech, D., Lissouba, P., Singh, B., Bouscaillou, J., . . . Lewis, D. (2013). Association of the ANRS-12126 Male Circumcision Project with HIV Levels among Men in a South African Township: Evaluation of Effectiveness using Cross-sectional Surveys. *PLoS Med, 10*(9), e1001509.

Azevedo-Pereira, J. M. (2011). Ciclo biológico de VIH. Em F. Antunes (Ed.), *Manual sobre sida* (pp. 13-30). Lisboa, Portugal: Permanyer Portugal.

Baeten, J., e Celum, C. (2012). Oral antiretroviral chemoprophylaxis: current status. *Curr Opin HIV AIDS, 7*(6), 514-519.

Baeten, J., e Celum, C. (2013). Systemic and topical drugs for the prevention of HIV infection: antiretroviral pre-exposure prophylaxis. *Annu Rev Med, 64*, 219-232.

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. *N Engl J Med, 367*(5), 399-410.

Bailey, R. C., Moses, S., Parker, C. B., Agot, K., Maclean, I., Krieger, J. N., . . . Ndinya-Achola, J. O. (2007). Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet, 369*(9562), 643-656.

Borrego, P., e Taveira, N. (2013). HIV-2 susceptibility to entry inhibitors. *AIDS Rev, 15*(1), 49-61.

Bruno, C., e Saberi, P. (2012). Pharmacists as providers of HIV pre-exposure prophylaxis. *Int J Clin Pharm, 34*(6), 803-806.

Camacho, R. (2011). Resistência aos anti-retrovíricos. Patogénese, monitorização laboratorial e impacto na clínica do infectado por VIH. Em F. Antunes (Ed.), *Manual sobre sida* (4ª edição ed., pp. 411-424). Lisboa, Portugal: Permanyer Portugal.

Campbell, J. D., Herbst, J. H., Koppenhaver, R. T., e Smith, D. K. (2013). Antiretroviral prophylaxis for sexual and injection drug use acquisition of HIV. *Am J Prev Med, 44*(1 Suppl 2), S63-69.

Carter, J., e Saunders, V. (2011). *Virology: Principles and Applications*. Chichester, England: Wiley.

CDC. (2008). *AIDS - Defining Conditions*. Morbidity and Mortality Weekly Report

Chang, L. W., Serwadda, D., Quinn, T. C., Wawer, M. J., Gray, R. H., e Reynolds, S. J. (2013). Combination implementation for HIV prevention: moving from clinical trial evidence to population-level effects. *Lancet Infect Dis, 13*(1), 65-76.

Choopanya, K., Martin, M., Suntharasamai, P., Sangkum, U., Mock, P. A., Leethochawalit, M., . . . Vanichseni, S. (2013). Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok

Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet, 381*(9883), 2083-2090.

ClinicalTrials. (2013a). Evaluating the Safety and Tolerability of Antiretroviral Drug Regimens Used as Pre-Exposure Prophylaxis to Prevent HIV Infection in At-Risk Men Who Have Sex With Men and in At-Risk Women Retrieved 02/10/2013, Disponível em http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01505114?term=PrEP+HIV&rank=12 [Consultado a

ClinicalTrials. (2013b). Exploring HIV Entry Blockade as a Pre-exposure Prophylaxis Strategy in Women, Disponível em http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01749566?term=PrEP+HIV&rank=3 [Consultado a 02/10/2013]

ClinicalTrials. (2013c). First Study to Evaluate the Capacity of Maraviroc Drug to Protect Against HIV Infection in Samples of Rectal Mucosa From Healthy Volunteers Retrieved 02/10/2013, Disponível em http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01719627?term=PrEP+HIV&rank=24 [Consultado a

Cohen, M. S., Chen, Y. Q., McCauley, M., Gamble, T., Hosseinipour, M. C., Kumarasamy, N., . . . Fleming, T. R. (2011). Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med, 365*(6), 493-505.

Cohen, M. S., Muessig, K. E., Smith, M. K., Powers, K. A., e Kashuba, A. D. (2012). Antiviral agents and HIV prevention: controversies, conflicts, and consensus. *AIDS, 26*(13), 1585-1598.

Cremin, I., Alsallaq, R., Dybul, M., Piot, P., Garnett, G., e Hallett, T. B. (2013). The new role of antiretrovirals in combination HIV prevention: a mathematical modelling analysis. *AIDS, 27*(3), 447-458.

Cruz, J. P. (2011). Farmacologia dos anti-retrovíricos e interacções medicamentosas. Em F. Antunes (Ed.), *Manual sobre sida* (4ª edição ed., pp. 297-322). Lisboa, Portugal: Permanyer Portugal.

De Man, J., Colebunders, R., Florence, E., Laga, M., e Kenyon, C. (2013). What is the place of pre-exposure prophylaxis in HIV prevention? *AIDS Rev, 15*(2), 102-111.

Doroana, M. (2011a). Análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. Em F. Antunes (Ed.), *Manual sobre sida* (pp. 323-336). Lisboa, Portugal: Permanyer Portugal.

Doroana, M. (2011b). Análogos nucleótidos inibidores da transcriptase reversa. Em F. Antunes (Ed.), *Manual sobre sida* (4ª edição ed., pp. 347-350). Lisboa, Portugal: Permanyer Portugal.

Doroana, M. (2011c). Inibidores da integrase. Em F. Antunes (Ed.), *Manual sobre sida* (4ª edição ed., pp. 393-396). Lisboa, Portugal: Permanyer Portugal.

Doroana, M. (2011d). Inibidores da protease. Em F. Antunes (Ed.), *Manual sobre sida* (4ª edição ed., pp. 351-380). Lisboa, Portugal: Permanyer Portugal.

Doroana, M. (2011e). Inibidores de entrada. Em F. Antunes (Ed.), *Manual sobre sida* (4ª edição ed., pp. 381-392). Lisboa, Portugal: Permanyer Portugal.

Espada de Sousa, A., e Victorino, R. (2011). Imunopatogénese e resposta imunitária. Em F. Antunes (Ed.), *Manual sobre sida* (pp. 55-76). Lisboa, Portugal: Permanyer Portugal.

FDA. (2013). Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection, Disponível em http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/HIVandAIDSActivities/ucm118915.htm [Consultado a 15/10/2013]

Gengiah, T. N., Baxter, C., Mansoor, L. E., Kharsany, A. B., e Abdool Karim, S. S. (2012). A drug evaluation of 1% tenofovir gel and tenofovir disoproxil fumarate tablets for the prevention of HIV infection. *Expert Opin Investig Drugs, 21*(5), 695-715.

Grant, R. M., Lama, J. R., Anderson, P. L., McMahan, V., Liu, A. Y., Vargas, L., . . . Glidden, D. V. (2010). Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med, 363*(27), 2587-2599.

Gray, R. H., Kigozi, G., Serwadda, D., Makumbi, F., Watya, S., Nalugoda, F., . . . Wawer, M. J. (2007). Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet, 369*(9562), 657-666.

Gupta, R. K., Wainberg, M. A., Brun-Vezinet, F., Gatell, J. M., Albert, J., Sonnerborg, A., e Nachega, J. B. (2013). Oral antiretroviral drugs as public health tools for HIV prevention: global implications for adherence, drug resistance, and the success of HIV treatment programs. *J Infect Dis, 207 Suppl 2*, S101-106.

Haberer, J. E., Baeten, J. M., Campbell, J., Wangisi, J., Katabira, E., Ronald, A., . . . Bangsberg, D. R. (2013). Adherence to Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention: A Substudy Cohort within a Clinical Trial of Serodiscordant Couples in East Africa. *PLoS Med, 10*(9), e1001511.

Haire, B., e Kaldor, J. M. (2013). Ethics of ARV Based Prevention: Treatment-as-Prevention and PrEP. *Dev World Bioeth, 13*(2), 63-69.

Heneine, W., e Kashuba, A. (2012). HIV prevention by oral preexposure prophylaxis. *Cold Spring Harb Perspect Med, 2*(3), a007419.

Herman-Roloff, A., Bailey, R. C., e Agot, K. (2012). Factors associated with the early resumption of sexual activity following medical male circumcision in Nyanza province, Kenya. *AIDS Behav, 16*(5), 1173-1181.

Hurt, C. B., Eron, J. J., Jr., e Cohen, M. S. (2011). Pre-exposure prophylaxis and antiretroviral resistance: HIV prevention at a cost? *Clin Infect Dis, 53*(12), 1265-1270.

Kalichman, S. C., Cherry, C., Amaral, C. M., Swetzes, C., Eaton, L., Macy, R., . . . Kalichman, M. O. (2010). Adherence to antiretroviral therapy and HIV transmission risks: implications for test-and-treat approaches to HIV prevention. *AIDS Patient Care STDS, 24*(5), 271-277.

Kokolo, M. B., Fergusson, D. A., e Cameron, D. W. (2011). HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP)--a quantitative ethics appraisal. *PLoS ONE, 6*(8), e22497.

Leu, C. S., Mabragana, M., Giguere, R., Dolezal, C., Carballo-Dieguez, A., e McGowan, I. (2013). Use of a Novel Technology to Track Adherence to Product Use in a Microbicide Trial of Short Duration (MTN-007). *AIDS Behav*.

Lissouba, P., Taljaard, D., Rech, D., Doyle, S., Shabangu, D., Nhlapo, C., . . . Auvert, B. (2010). A model for the roll-out of comprehensive adult male circumcision services in African low-income settings of high HIV incidence: the ANRS 12126 Bophelo Pele Project. *PLoS Med, 7*(7), e1000309.

Martin, M., Vanichseni, S., Suntharasamai, P., Sangkum, U., Chuachoowong, R., Mock, P. A., . . . Choopanya, K. (2011). Enrollment characteristics and risk behaviors of injection drug users participating in the Bangkok Tenofovir Study, Thailand. *PLoS ONE, 6*(9), e25127.

MTN. (2013a). HIV/AIDS: A Global Crisis, Disponível em http://www.mtnstopshiv.org/about/hiv_aids [Consultado a 30/09/2013]

MTN. (2013b). Microbicides Trials Network, Disponível em http://www.mtnstopshiv.org/studies [Consultado a 03/10/2013]

Okwundu, C. I., Uthman, O. A., e Okoromah, C. A. (2012). Antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for preventing HIV in high-risk individuals. *Cochrane Database Syst Rev, 7*, CD007189.

Oliveira, J., e Meliço-Silvestre, A. (2003). História natural da infecção pelo VIH *O HIV no Mundo Lusófono* (pp. 391-400): Metatexto.

Directrizes conjuntas OIT/OMS sobre os serviços de saúde e a infecção VHI/sida (2008).

Paixão, M. T., e Pádua, E. (2011). Transmissão da infecção por VIH. Em F. Antunes (Ed.), *Manual sobre sida* (pp. 105-113). Lisboa, Portugal: Permanyer Portugal.

Pantaleo, G., Graziosi, C., e Fauci, A. S. (1993). New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med, 328*(5), 327-335.

Paxton, L. A., Hope, T., e Jaffe, H. W. (2007). Pre-exposure prophylaxis for HIV infection: what if it works? *Lancet, 370*(9581), 89-93.

Peltzer, K., Simbayi, L., Banyini, M., e Kekana, Q. (2012). HIV risk reduction intervention among medically circumcised young men in South Africa: a randomized controlled trial. *Int J Behav Med, 19*(3), 336-341.

Plosker, G. L. (2013). Emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate: a review of its use in HIV-1 pre-exposure prophylaxis. *Drugs, 73*(3), 279-291.

Puro, V., Palummieri, A., De Carli, G., Piselli, P., e Ippolito, G. (2013). Attitude towards antiretroviral Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) prescription among HIV specialists. *BMC Infect Dis, 13*, 217.

Rang, H. P. (2003). Pharmacology (5th ed. ed., pp. 654-666). Edinburgh: Churchill Livingstone.

RCM. (2013). *Resumo das Características do Medicamento - Tenofovir*.

Shattock, R. J., e Rosenberg, Z. (2012). Microbicides: topical prevention against HIV. *Cold Spring Harb Perspect Med, 2*(2), a007385.

Smith, D. K., Grant, R. M., Weidle, P. J., Lansky, A., Mermin, J., e Fenton, K. A. (2011). Interim Guidance: Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in Men Who Have Sex With Men (Reprinted from MMWR, vol 60, pg 65-68, 2011). *Jama-Journal of the American Medical Association, 305*(11), 1089-1091.

Sugarman, J., e Mayer, K. H. (2013). Ethics and pre-exposure prophylaxis for HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr, 63 Suppl 2*, S135-139.

Taveira, N., Borrego, P., e Bártolo, I. (2011). Biologia molecular de VIH. Em F. Antunes (Ed.), *Manual sobre sida* (pp. 31-52). Lisboa, Portugal: Permanyer Portugal.

Taveira, N., e Ferreira, M. O. (2011). Diversidade genética de VIH. Em F. Antunes (Ed.), *Manual sobre sida* (pp. 3-12). Lisboa, Portugal: Permanyer Portugal.

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.

UNAIDS. (2013). *Global Report: : UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013*.

Valadas, E. (2011). Espectro clínico da infecção por VIH. Em F. Antunes (Ed.), *Manual sobre sida* (pp. 131-138). Lisboa, Portugal: Permanyer Portugal.

Van Damme, L., Corneli, A., Ahmed, K., Agot, K., Lombaard, J., Kapiga, S., . . . Taylor, D. (2012). Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med, 367*(5), 411-422.

van der Straten, A., Van Damme, L., Haberer, J. E., e Bangsberg, D. R. (2012). Unraveling the divergent results of pre-exposure prophylaxis trials for HIV prevention. *AIDS, 26*(7), F13-19.

Venter, F., Allais, L., e Richter, M. (2013). Exposure Ethics: Does Hiv Pre-Exposure Prophylaxis Raise Ethical Problems for the Health Care Provider and Policy Maker? *Bioethics*.

WHO. (2011). Global Health Observatory, Disponível em www.who.int [Consultado a 15/09/2013]

WHO. (2013). *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection*.