

# PROFILAXIA DE PRÉ-EXPOSIÇÃO DA INFEÇÃO POR VIH

## PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS FOR PREVENTION OF HIV INFECTION

Ana Rita Diniz

Instituto de Investigação do Medicamento (iMed.Ulisboa), Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

Raquel Canhões

Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz (ISCSEM)

Nuno Taveira

Instituto de Investigação do Medicamento (iMed.Ulisboa), Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

Centro de Investigação Interdisciplinar Egas Moniz (CiIEM), Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz (ISCSEM)

### Resumo

**Objetivos:** Rever os conhecimentos existentes sobre a Profilaxia de Pré-Exposição (PrEP) na prevenção da infeção por VIH, nomeadamente o papel da circuncisão médica masculina, dos antirretrovirais de administração oral e dos microbicidas tópicos.

**Fontes de Dados:** Artigos publicados na PubMed e informação presente na base de dados de ensaios clínicos ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

**Métodos:** Revisão compreensiva da literatura.

**Resultados:** A circuncisão médica masculina é uma estratégia preventiva que demonstra uma eficácia de 48 a 60 por cento. A utilização de antirretrovirais por via oral como prevenção da infeção por VIH tem eficácia variável que depende essencialmente da taxa de adesão (62,2 por cento no estudo TDF2, com adesão de 84,1 por cento; 44 por cento no estudo iPrEx, com adesão de <50 por cento; 48,9 por cento no estudo Bangkok, com adesão de 67 por cento; 67-75 por cento no estudo Partners PrEP, com adesão de 82 por cento; e 6 por cento no estudo FEM-PrEP, com adesão de 40 por cento). Em relação aos microbicidas tópicos, o estudo CAPRISA 004 demonstrou que um gel de tenofovir a 1 por cento pode reduzir de forma significativa ( $\geq 39$  por cento, dependendo da taxa de adesão) a taxa de infeção por VIH. O gel PRO2000 causou uma redução não significativa da taxa de infeção por VIH (30 por cento).

**Conclusões:** A circuncisão médica masculina é uma intervenção custo-efetiva, mas requer estratégias de comunicação cuidadosas para ser bem-sucedida. A PrEP utilizando antirretrovirais é igualmente eficaz, mas está muito dependente da adesão à terapêutica por parte do indivíduo. No que respeita aos microbicidas, o gel de tenofovir a 1 por cento é atualmente a única opção promissora.

**Palavras-chave:** PrEP, infeção por VIH, circuncisão masculina, antirretrovirais, microbicidas.

15

### Abstract

**Objectives:** To review existing data on Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) for prevention of HIV infection, including the role of medical male circumcision, oral administration of antiretroviral drugs and topical microbicides.

**Data Sources:** PubMed and [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

**Review Methods:** Comprehensive review.

**Results:** Medical male circumcision has been shown to prevent 48-60% of new HIV-1 infections. The efficacy rate of antiretroviral drugs given *per os* to prevent HIV infection varies in direct association with the adherence rate (62.2% in TDF2 study with 84% adherence; 44% in iPrEx study with <50% adherence; 48% in Bangkok study with 67% adherence; 67-75% in Partners PrEP study with 82% adherence; and 6% in FEM-PrEP study with 40% adherence). As for the use of topic microbicides, the CAPRISA 004 study

showed 39% reduction in HIV infection using a 1% tenofovir gel. On the other hand, PRO2000 gel showed a modest reduction of 30% which was not statistically significant.

**Conclusions:** The studies suggest that medical male circumcision is highly cost-effective at preventing HIV infection but requires careful communication strategies to be successful. PrEP using antiretroviral drugs is also very effective but it is highly dependent on the adherence rate. As for topical microbicides, 1% tenofovir gel is currently the only promising option.

**Keywords:** PrEP, HIV infection, male circumcision, antiretrovirals, microbicides.

## Introdução

O vírus da imunodeficiência humana (VIH), pertencente à família *Retroviridae*, pode classificar-se em dois tipos, VIH-1 e VIH-2, e conduz à síndrome da imunodeficiência adquirida (sida)<sup>1,2</sup>. Desde o início da epidemia do VIH, cerca de 70 milhões de pessoas foram infetadas e 35 milhões faleceram devido à infeção<sup>3</sup>. Globalmente, no fim do ano de 2013, estimou-se que 35 milhões de pessoas viviam com VIH, das quais 31,8 milhões eram adultos de idade superior a 15 anos, 16 milhões eram do sexo feminino e 3,2 milhões eram crianças<sup>4</sup>. No mesmo ano, foram registadas 2,1 milhões de novas infeções e 1,5 milhões de mortes devido à sida<sup>4</sup>. A prevalência da infeção por VIH varia consoante o país ou a região, sendo a África Subsariana a zona mais afetada, com 25 milhões de indivíduos infetados<sup>3</sup>. O VIH pode ser transmitido através do contacto com líquidos orgânicos (sangue, sémen e secreções vaginais) de indivíduos infetados, por via sexual, sanguínea ou da mãe infetada para o filho<sup>5</sup>. A infeção pelo VIH, quando não devidamente tratada, desencadeia uma imunodeficiência progressiva caracterizada pela destruição do sistema imunitário, em particular dos linfócitos T CD4+, e uma vulnerabilização do organismo a infeções oportunistas bacterianas, víricas, fúngicas e parasitárias potencialmente letais<sup>6,7</sup>. O risco estimado de transmissão do VIH por ato (expresso para 10 mil exposições) é maior para transfusões sanguíneas (9250 [95% IC; 8900-9610]), seguidas pela transmissão mãe-filho (2260 [95% IC; 1700-2900]), sexo anal recetivo (138 [95% IC; 102-186]), partilha de seringas (63 [95% IC; 41-92]) e picadas percutâneas com seringas (23 [95% IC; 0-46])<sup>8</sup>. O risco para outras exposições sexuais é de 4 (95% IC; 1-14) para coito vaginal insertivo, 8 (95% IC; 6-11) para coito vaginal recetivo e 11 (95% IC; 4-28) para sexo anal insertivo<sup>8</sup>. O risco de transmissão do VIH para sexo oral recetivo ou insertivo é bastante baixo (95% IC; 0-4)<sup>8</sup>.

Enquanto não existe uma vacina contra o VIH, é importante encontrar estratégias seguras e eficazes que previnam e/ou reduzam o risco de transmissão víri-

ca durante uma exposição de risco. A profilaxia de pré-exposição (PrEP) a um agente infeccioso designa todos os tipos de intervenção que antecedem a exposição a esse agente, tendo por objetivo prevenir a sua transmissão. No contexto da infeção por VIH, a PrEP tem sido objeto de bastantes estudos, uma vez que se acredita que pode contribuir de forma determinante para diminuir a incidência global do VIH. As modalidades de PrEP existentes ou em estudo são as seguintes: controlo de doenças sexualmente transmissíveis associadas à maior probabilidade de transmissão do VIH (por exemplo, herpes genital), uso do preservativo, circuncisão masculina, vacinação, uso de microbidas vaginais e retais e administração oral de antirretrovirais<sup>9,10</sup>. A eficácia das modalidades de PrEP em uso clínico é bastante variável e fortemente influenciada por diversos fatores, como por exemplo a adesão dos participantes ao regime terapêutico<sup>11</sup>. O objetivo deste artigo é rever os conhecimentos atuais sobre o papel da circuncisão médica masculina, dos antirretrovirais de administração oral e dos microbidas na prevenção da infeção por VIH.

## Métodos

A pesquisa bibliográfica para este artigo foi efetuada maioritariamente na base de dados PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)), utilizando os termos «PrEP», «Pre-Exposure Prophylaxis», «antiretrovirals», «microbicides» e «HIV infection». Complementarmente, recorreu-se ao site [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) para analisar os resultados dos ensaios clínicos de diferentes modalidades de PrEP atualmente em curso. Os artigos e relatórios de ensaios clínicos foram analisados e os resultados comparados, obtendo-se uma análise crítica dos últimos progressos na prevenção da infeção por VIH utilizando a PrEP.

## Resultados

### Circuncisão Médica Masculina

Mundialmente, um terço dos indivíduos do sexo masculino é circuncisado por motivos médicos, religiosos, culturais ou outros<sup>12</sup>. A circuncisão masculina (CM)

está associada a menor frequência de úlceras genitais que, juntamente com pequenas feridas na mucosa do prepúcio, são uma via de entrada do VIH<sup>13</sup>. Estima-se que 11 por cento da redução da aquisição de VIH em homens circuncidados se deve a uma diminuição do número de úlceras genitais sintomáticas e 9 por cento à redução da incidência do vírus do herpes simplex tipo 2 (HSV-2)<sup>13</sup>. Foi também demonstrado que a incidência da infeção por VIH é maior entre homens com maior prepúcio. O prepúcio cria uma cavidade quente e húmida que pode ajudar à sobrevivência de vírus e bactérias anaeróbias. Adicionalmente, a mucosa externa do prepúcio contém elevada densidade de células dendríticas (células de Langerhans) e células T CD4+ e T CD8+, que são células-alvo do VIH. Em homens não circuncidados, o prepúcio retrai durante o ato sexual, expondo a mucosa aos fluidos vaginais e cervicais, que podem mais facilmente penetrar e levar à infeção<sup>13</sup>. Os homens infetados com HSV-2 têm maior densidade de células T CD4+ no prepúcio, o que pode justificar o facto de terem maior probabilidade de adquirir o VIH<sup>13</sup>. Com a circuncisão, este tecido altamente vascularizado e com uma camada fina de queratina é removido e substituído por tecido cicatrizado<sup>13</sup>.

De acordo com ensaios clínicos publicados entre 2000 e 2008, a CM proporciona uma redução de 48 a 60 por cento do risco de infeção por VIH-1 em homens heterossexuais na região subsariana de África<sup>14-16</sup>. Em 2007, a Organização Mundial da Saúde (OMS), em conjunto com a UNAIDS (Joint United Nations Program on HIV/AIDS), fez uma declaração oficial a apoiar a CM como forma de prevenção da transmissão de VIH: «Promover a circuncisão masculina é uma estratégia importante e adicional para a prevenção da aquisição heterossexual da infeção por VIH em homens»<sup>13</sup>. Cinco anos depois, em 2012, a Academia Americana de Pediatras (AAP) deu um passo semelhante, ao declarar que «os benefícios preventivos da circuncisão de recém-nascidos do sexo masculino compensam os riscos do procedimento»<sup>13</sup>.

Atualmente, a CM é considerada uma das melhores intervenções na prevenção da infeção por VIH<sup>17</sup>. Estima-se que circuncisar 80 por cento dos homens adultos não circuncidados nos países com elevada prevalência de VIH e baixa prevalência de circuncisão masculina até 2015 pode evitar uma em cinco novas infeções por VIH até 2025, com benefícios preventivos a longo prazo, tanto para as mulheres como para os homens<sup>18</sup>. Este efeito protetor pode, no entanto, ser atenuado com o início da atividade sexual antes da cicatrização, podendo mesmo aumentar o risco de

transmissão vírica devido ao aumento da inflamação e do sangramento<sup>13</sup>. O recomeço da atividade sexual apenas está recomendado 42 dias, seis semanas, após a cirurgia<sup>14,17,19</sup>. Por outro lado, o efeito protetor conferido pela circuncisão masculina tem vindo a diminuir pelos comportamentos de risco adotados, como a diminuição do uso do preservativo e o aumento do número de parceiros sexuais<sup>17</sup>.

Se os benefícios da CM na prevenção da infeção masculina por VIH são claros, o mesmo não se pode dizer em relação ao papel da CM na prevenção da transmissão do VIH às parceiras femininas. De facto, a CM não impediu a transmissão do VIH do homem para a mulher, num estudo randomizado efetuado durante dois anos no Uganda em 163 homens VIH-positivos e as suas parceiras femininas VIH-negativas<sup>20</sup>. No entanto, o estudo «Rakai STD Control for AIDS Prevention», um ensaio clínico realizado numa área rural do sudoeste do Uganda, concluiu que a CM parece reduzir a transmissão do VIH às mulheres, para homens VIH-positivos com cargas virais inferiores a 50 mil cópias/ml<sup>21</sup>. Apesar dos potenciais benefícios diretos da CM na transmissão homem-mulher não serem claros, acredita-se que a CM levará a benefícios indiretos para as mulheres devido à diminuição da prevalência do VIH entre os seus parceiros masculinos<sup>22</sup>.

Apesar da CM reduzir claramente a prevalência de doenças sexualmente transmissíveis (DST) em homens heterossexuais, o seu efeito entre homens homossexuais não é claro. Alguns estudos observacionais indicam que a CM em homens homossexuais está associada a uma redução da infeção por VIH<sup>23,24</sup>, mas outros não encontraram efeito protetor<sup>25</sup>. Uma meta-análise de 15 estudos envolvendo mais de 50 mil homens homossexuais de todos os continentes não descobriu uma associação estatisticamente significativa entre ter VIH e ser circuncidado<sup>26</sup>. Os homens homossexuais estão envolvidos em práticas sexuais tanto insertivas como recetivas, mas a CM parece exibir efeitos preventivos apenas para as práticas insertivas. De facto, vários estudos com homens que praticam exclusivamente sexo anal insertivo indicam que os homens não circuncidados têm maior risco de infeção por VIH do que os homens circuncidados<sup>13</sup>. Deste modo, qualquer efeito protetor da circuncisão pode não ser observado se os estudos não diferenciarem estas práticas.

A taxa de CM nos países desenvolvidos tem vindo a diminuir nos últimos anos<sup>13</sup>. A OMS e a UNAIDS, com base nos resultados prometedores dos ensaios clínicos já realizados, recomendam esta prática em regiões com baixa prevalência de CM, elevada

prevalência de VIH e onde a atividade heterossexual é a principal via de transmissão do vírus<sup>13</sup>. A CM é uma intervenção que demonstrou claros benefícios preventivos nos estudos realizados até ao momento. No entanto, para se compreender melhor as vantagens desta prática são necessários mais estudos que permitam determinar a sua eficácia na prevenção da infeção por VIH nos homens homossexuais e na transmissão homem-mulher. Além disso, a implementação da CM requer uma análise cuidada das condições socioeconómicas das comunidades e a aceitação desta prática pelos homens, especialmente nos países onde a CM não é comum.

### Administração Oral de Antirretrovirais como Estratégia de PrEP

O tratamento com antirretrovirais de doentes infetados previne indiretamente a transmissão do VIH através da marcada redução da carga viral a nível plasmático e genital<sup>27</sup>. A toma de antirretrovirais também se utiliza como profilaxia oral ou tópica após uma exposição de alto risco (profilaxia de pós-exposição, PEP) ou como profilaxia de pré-exposição (PrEP) para pessoas com repetidas exposições ao VIH<sup>27</sup>. No contexto de PrEP, a administração de antirretrovirais envolve indivíduos VIH-negativos com repetidas e continuas exposições ao vírus, como acontece por exemplo nos casais serodiscordantes<sup>28</sup>. Uma das vantagens da PrEP em relação à PEP é o facto da eficácia da profilaxia antirretroviral ser teoricamente maior se as concentrações de antirretrovirais necessárias para a proteção contra o VIH já tiverem sido alcançadas nos tecidos na altura da exposição viral<sup>27</sup>.

O tenofovir (TDF) e a emtricitabina (FTC), ambos inibidores da transcriptase reversa, são os fármacos mais estudados para PrEP. O TDF tem qualidades biológicas que o tornam particularmente atrativo para PrEP: potente atividade contra todos os subtipos de VIH; início de ação rápido; ação no início do ciclo de vida do VIH; toma diária única; tempo de semivida intracelular longo; e baixo nível de interação com outros fármacos<sup>27</sup>.

Nos Estados Unidos da América, o CDC e a FDA aprovaram recentemente a utilização da combinação TDF+FTC (TDF/FTC) como estratégia para reduzir o risco de infeção por VIH-1 em indivíduos seronegativos expostos a comportamentos de elevado risco<sup>29,30</sup>. Os indivíduos têm de comprovar um resultado negativo no teste de deteção de anticorpos anti-VIH imediatamente antes de iniciar a terapêutica, confirmar que a *clearance* da creatinina é igual ou superior a 60 mL/min. e realizar despiste à infeção por hepatite

B e a todas as DST. Nas mulheres, deve-se averiguar 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, uma vez que a segurança a longo prazo da exposição à PrEP em mulheres durante a gravidez ou a amamentação ainda não foi determinada. Um teste para infeção aguda por VIH (por exemplo, antigénio p24, PCR de ADN proviral ou carga viral) deve ser realizado sempre que existirem sintomas coincidentes com infeção aguda ou que tenha havido comportamentos de risco no mês anterior<sup>31</sup>. Periodicamente (regra geral a cada dois a três meses) são realizadas visitas de acompanhamento em que os participantes recebem aconselhamento clínico e sobre adesão terapêutica e comportamentos de risco. Na mesma altura são dispensados gratuitamente a medicação e preservativos. Nestas visitas são também realizados testes serológicos para identificar infeções recentes que levam à imediata supressão da PrEP (uma vez que a continuação da PrEP favoreceria a seleção de mutantes resistentes aos fármacos utilizados na PrEP)<sup>31,32</sup>.

É fundamental que os antirretrovirais utilizados em PrEP consigam alcançar os tecidos vaginais e retais nas maiores concentrações possíveis. O TDF e a FTC, quando administrados oralmente, atingem concentrações 33 por cento superiores no tecido retal comparativamente ao plasma<sup>33</sup>. O TDF está disponível em concentrações 100 vezes superiores na mucosa retal relativamente ao tecido vaginal ou cervical<sup>33</sup>. Por outro lado, a FTC está dez vezes mais disponível na mucosa cervical e vaginal do que na retal, o que justifica a combinação destes dois fármacos<sup>32-34</sup>. O TDF e o TDF/FTC são amplamente utilizados na terapêutica antirretroviral da infeção por VIH, pelo que o seu perfil de segurança está devidamente documentado<sup>27</sup>.

Thigpen et al (2012) realizaram um ensaio clínico designado «TDF2», em Francistown e Gaborone, Botsuana, com 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 a eficácia na redução da incidência de VIH da administração de TDF/FTC face a placebo<sup>35</sup>. Cerca de metade dos participantes (611, 50,1 por cento) fizeram profilaxia com TDF/FTC<sup>35</sup>. 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 receberam os antirretrovirais, 81,4 por cento usaram preservativo em relações sexuais ocasionais e 2,6 por cento tiveram relações sexuais anais.

Um total de 36 participantes sofreu seroconversão, dez no grupo FTC/TDF e 26 no grupo placebo, o que equivale a uma eficácia preventiva de 61,7 por cento. 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 por cento na proteção contra infecção por VIH (Tabela 1)<sup>35</sup>. O efeito protetor revelou-se superior quando a análise foi restringida aos participantes que afirmaram fazer a correta administração dos antirretrovirais nos 30 dias anteriores, o que demonstra a influência da adesão na eficácia de PrEP. A eficácia ajustada à adesão foi de 78 por cento<sup>35</sup>. De entre os três participantes que foram infetados previamente ao estudo, foram detetados vírus resistentes num participante do grupo TDF/FTC e num participante do grupo placebo. Não foram detetados vírus resistentes nos 33 participantes que sofreram seroconversão após o início do estudo. No grupo TDF/FTC foi mais comum ocorrer náuseas, vômitos e tonturas, principalmente no primeiro mês, do que no grupo placebo<sup>35</sup>.

O ensaio clínico «iPrEx» (Preexposure Prophylaxis Initiative), realizado entre julho de 2007 e dezembro de 2009 em vários países (Perú, Equador, Brasil, Tailândia, África do Sul e Estados Unidos da América), teve por objetivo avaliar a segurança e a eficácia da toma diária única de FTC/TDF como prevenção da aquisição de VIH em homens e mulheres transexuais com atividade sexual com outro homem<sup>30,36</sup>. Foi um estudo importante, uma vez que o risco de ocorrer infecção por VIH por sexo anal desprotegido é 20 vezes superior do que por sexo vaginal<sup>37</sup>, o que poderá justificar o constante aumento da prevalência da infecção por VIH neste grupo populacional<sup>36,38</sup>. Participaram no ensaio clínico 2499 homens, com idades compreendidas entre 18 e 67 anos, dos quais 29 eram transexuais<sup>36</sup>. Através de atribuição aleatória e não revelada, 1251 participantes tomaram FTC/TDF em dose única diária e os restantes 1248 tomaram placebo<sup>36</sup>. Todos os participantes foram seguidos a cada quatro semanas com entrevistas, testes ao VIH, aconselhamento sobre redução do risco e adesão à medicação PrEP, contagem de comprimidos e dispensa de comprimidos e preservativos<sup>30</sup>. Foram diagnosticados 110 casos de seroconversão; em dez casos, uma análise retrospectiva revelou a presença de ARN viral na visita inicial (dois casos no grupo TDF/FTC e oito no grupo placebo). Dos restantes 100 casos, 36 ocorreram no grupo com FTC/TDF e 64 no grupo placebo, o que se traduz numa proteção adicional de 44 por cento na

incidência de VIH (Tabela 1)<sup>36</sup>. A eficácia revelou-se superior nos indivíduos que tiveram relações sexuais anais de caráter recetivo<sup>36</sup>. Nos casos em que a adesão à terapêutica foi  $\geq 50$  por cento (por relato pessoal e contagem/dispensa de comprimidos), a redução da aquisição do VIH foi 50 por cento, chegando até aos 70 por cento nos casos em que a adesão foi  $\geq 90$  por cento, durante os 30 dias precedentes. No geral, a combinação TDF/FTC foi bem tolerada, apesar de ser mais comum haver náuseas entre os participantes a tomar medicação do que entre os que tomaram placebo (9 por cento contra 5 por cento). Não foram observadas diferenças entre efeitos adversos laboratoriais severos (grau 3), ou que envolvam risco para a vida (grau 4), entre o grupo TDF/FTC e o grupo placebo, e não foram encontrados vírus resistentes aos fármacos nos 100 participantes infetados após a entrada no estudo<sup>30</sup>. Nas visitas mensais para acompanhamento individualizado constatou-se haver 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, comprovando-se assim que aconselhamento, fornecimento gratuito de preservativos, constante rastreio de DST e de VIH e outras medidas de apoio são ferramentas complementares essenciais ao sucesso da PrEP<sup>36</sup>. Em 2013, cerca de 2,1 milhões de pessoas contraíram VIH/SIDA e uma em cada dez infeções foi provavelmente causada pelo uso de drogas injetáveis<sup>4,39</sup>. Reconhecendo a velocidade com que o VIH se propaga entre os consumidores de drogas injetáveis, torna-se urgente encontrar uma estratégia eficaz e segura que combata esta via de transmissão<sup>40</sup>. Foi neste contexto que foi feito o «Bangkok Tenofovir Study». Este ensaio clínico decorreu entre junho de 2005 e julho de 2010 e teve por objetivo avaliar a eficácia do TDF na redução de transmissão do VIH em consumidores de drogas injetáveis. Envolveu 2413 participantes, com idade média de 31 anos e dos quais 80 por cento eram do sexo masculino. Foi conduzido em 17 clínicas de Bangueteo, tendo sido 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<sup>39</sup>. Os participantes foram seguidos em média durante 4,6 anos<sup>30</sup>. A escolha do TDF baseou-se na sua potente ação, longo tempo de semivida plasmática (12-18h), por ser de toma diária única, por apresentar poucas resistências e por não apresentar interações significativas com a metadona, que era tomada por cerca de 22 por cento dos participantes<sup>39,40</sup>. Dos 2413 participantes, 1204

receberam TDF e 1209 placebo<sup>39</sup>. Foram diagnosticadas 52 seroconversões: 17 indivíduos tornaram-se VIH-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. Verificou-se assim uma diminuição de risco de infeção de 48,9 por cento com a toma diária única de TDF (Tabela 1). Verificou-se uma ainda maior eficácia em participantes do sexo feminino (79 por cento) e nos participantes com idade superior a 40 anos (89 por cento)<sup>39</sup>. Quando se procedeu à análise dos resultados, excluindo dois participantes cuja infeção viral foi detetada 28 dias após o início do estudo e incluindo apenas os participantes que demonstraram elevada adesão à terapêutica e que tinham níveis plasmáticos detetáveis de TDF, concluiu-se que existiu uma redução de 73,5 por cento do risco de aquisição do VIH<sup>39</sup>. 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<sup>39</sup>. Náuseas e vômitos foram mais frequentes no grupo TDF do que no grupo placebo, mas apenas durante os dois primeiros meses. De entre os 49 casos de infeção por VIH nos quais se conseguiu amplificar o ARN viral, não se encontraram vírus resistentes ao TDF<sup>39</sup>. No decurso das entrevistas aos participantes verificou-se que o uso de drogas injetáveis durante o ensaio diminuiu – somente 45 por cento (1018) dos participantes continuou a usar drogas injetáveis, incluindo 35 (70 por cento) dos indivíduos que se tornaram seropositivos – e que a partilha de seringas já utilizadas e as relações sexuais com mais do que um parceiro também decresceram<sup>39</sup>.

Entre julho de 2008 e novembro de 2010 realizou-se o ensaio clínico «Partners PrEP Study» em nove locais do Quênia e do Uganda, em casais serodiscordantes que estavam numa relação estável há pelo menos três meses, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do TDF e da terapêutica combinada TDF/FTC na diminuição do risco de transmissão do VIH<sup>41</sup>. Foram incluídos no estudo 4747 participantes. Os participantes apresentavam-se em visitas mensais onde eram submetidos a testes de despiste de VIH, hepatite B, DST e gravidez e recebiam a medicação para o mês seguinte, contraceptivos de barreira e aconselhamento sobre comportamentos de risco<sup>41</sup>. De entre os participantes VIH-negativos, 62 por cento eram do sexo masculino. Os parceiros VIH-positivos revelaram uma média de 495 células CD4/mm<sup>3</sup> (80 por cento apresentavam um valor igual ou superior a 350)

e um nível médio de 10<sup>3,9</sup> cópias de ARN/ml<sup>41</sup> e não estavam a receber terapia antirretroviral. Os participantes tinham visitas de acompanhamento mensal e os fármacos em estudo foram descontinuados nas mulheres que engravidaram durante o estudo<sup>30</sup>. No que respeita aos comportamentos de risco adotados, 27 por cento dos participantes não infetados revelaram ter tido relações sexuais desprotegidas no mês anterior ao início do estudo<sup>41</sup>. A adesão à terapêutica foi muito alta: 98 por cento por dispensa de comprimidos, 92 por cento por contagem de comprimidos e 82 por cento por teste dos níveis plasmáticos de fármaco entre participantes aleatoriamente escolhidos nos grupos de estudo TDF e TDF/FTC<sup>30</sup>. Durante o estudo ocorreram 96 seroconversões, das quais 14 já apresentavam no início do estudo presença de ARN viral detetado retrospectivamente. Assim sendo, são considerados 82 casos de infeção por VIH-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, a administração de TDF permitiu uma redução de 67 por cento na incidência de VIH-1 e a administração de TDF/FTC uma redução de 75 por cento (Tabela 1). Avaliando a eficácia em função do sexo, concluiu-se que não houve discrepâncias significativas<sup>41</sup>. Num subestudo que mediu os níveis plasmáticos de TDF em participantes aleatoriamente escolhidos para receber TDF/FTC, verificou-se que níveis de fármaco detetáveis estavam associados a uma redução de 90 por cento no risco de aquisição de VIH<sup>41</sup>. Foram encontrados vírus resistentes ao TDF ou FTC em três das 14 pessoas que foram infetadas previamente ao estudo (duas em cinco no grupo TDF; uma em três no grupo TDF/FTC). Nenhum vírus resistente foi encontrado nas pessoas infetadas após o início do estudo<sup>30</sup>. Este estudo demonstrou que a 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<sup>41</sup>.

No período decorrido entre junho 2009 e abril 2011 realizou-se um ensaio clínico («FEM-PrEP») em mulheres oriundas do Quênia, da África do Sul e da Tanzânia, com idades compreendidas entre os 18 e os 35 anos, com o objetivo de verificar a segurança e a eficácia da toma diária de TDF/FTC face a placebo na diminuição do risco de infeção por VIH. Secundariamente, pretendeu-se determinar o efeito do TDF/FTC no número de células T CD4+ 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<sup>34</sup>. Foram incluídas as mulheres que tiveram um ou mais atos sexuais vaginais nas duas semanas anteriores ou mais do que um parceiro sexual no último mês, num total de 1741 participantes<sup>34</sup>. As participantes foram seguidas mensalmente, e a cada visita receberam a medicação para o mês seguinte, foram testadas para a infeção por VIH e gravidez e receberam aconselhamento e métodos contraceptivos de barreira. O estudo foi interrompido em 2011, quando uma análise interina determinou que era pouco provável que se viesse a detetar uma diferença estatisticamente significativa na eficácia entre os dois grupos de estudo<sup>30</sup>. 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 T CD4+ ou na carga de ARN viral. Assim sendo, a eficácia da profilaxia antirretroviral foi de apenas 6 por cento, não se verificando qualquer redução significativa do risco na aquisição de VIH quando comparada ao placebo<sup>34</sup>. De acordo com os autores, a pouca eficácia conseguida deveu-se à fraca adesão. De facto, embora 95 por cento das participantes reportassem que sempre, ou quase sempre, tomavam a medicação e a taxa de adesão por contagem de comprimidos fosse de 88 por cento, a análise dos níveis plasmáticos de TDF revelou que apenas 20 a 37 por cento das participantes tinham tomado uma dose de fármaco nas 48 horas anteriores às visitas<sup>11</sup>. Dos 68 casos de infeção por VIH ocorridos durante o estudo, cinco corresponderam a vírus resistentes aos fármacos utilizados: um no grupo placebo e quatro no grupo TDF/FTC. Dos vírus resistentes, um no grupo placebo e três no grupo TDF/FTC correspondem a uma estirpe viral com a mutação M184V na transcriptase reversa; um dos vírus resistentes do grupo TDF/FTC corresponde a uma estirpe viral com a mutação M184I. Ambas as mutações causam resistência à FTC<sup>34</sup>.

O «VOICE» foi um ensaio clínico de fase 2B, realizado entre setembro de 2009 e março de 2013, que comparou a toma oral de TDF ou TDF/FTC com a aplicação tópica vaginal de TDF, em comparação com placebos orais e tópicos correspondentes, em 5029 mulheres heterossexuais oriundas da África do Sul, do Uganda e do Zimbábue<sup>30</sup>. De entre estas mulheres, 3019 foram aleatoriamente escolhidas para receberem medicação oral diária (TDF/FTC, 1003; TDF, 1007; placebo oral, 1009). Em 2011, após uma análise interina ter determinado inutilidade, os grupos de estudo que recebiam TDF oral e TDF tópico foram encerrados. O grupo que recebia TDF/FTC oral continuou no estudo até à sua conclusão. Após a exclusão de 15 mulheres do

grupo da medicação oral, por se ter descoberto que já estavam infetadas no início do estudo, e de 27 que não fizeram o devido *follow-up*, ocorreram 52 infeções por VIH no grupo TDF oral, 61 no grupo TDF/FTC e 60 no grupo placebo oral. A eficácia foi -49 por cento para o TDF oral, -4,4 por cento para o TDF/FTC e 14,5 por cento para o gel de TDF. Assim, tal como no estudo mencionado anteriormente, não houve redução significativa do risco na aquisição de VIH quando comparada ao placebo. A adesão reportada pelas participantes foi cerca de 90 por cento, com base nos seus testemunhos e contagem mensal de aplicadores e comprimidos não usados<sup>42</sup>. No entanto, ao analisarem as amostras de sangue recolhidas, os investigadores detetaram o fármaco em apenas 30 por cento no grupo TDF oral, 29 por cento das mulheres do grupo TDF/FTC e 25 por cento no grupo do gel de TDF. Estes resultados negativos estão associados a uma baixa adesão terapêutica que terá ocorrido sobretudo em mulheres jovens e solteiras<sup>42</sup>. Estes resultados reforçam a necessidade de utilizar métodos de avaliação da adesão que não sejam facilmente manipulados pelos participantes, tais como monitorizar os níveis plasmáticos do fármaco em tempo real<sup>42</sup>.

No conjunto, estes ensaios clínicos demonstraram que é urgente encontrar métodos preventivos que gerem maiores taxas de adesão<sup>43</sup>.

Em resumo, os ensaios clínicos de antirretrovirais orais para a prevenção da transmissão do VIH deram origem a taxas de eficácia que variaram significativamente em função da taxa de adesão. Os ensaios clínicos «TDF2» e «Partners PrEP» foram os que conseguiram melhores resultados e foram também aqueles em que a adesão foi maior. A elevada adesão nestes dois estudos está possivelmente relacionada com uma maior perceção do risco de adquirir VIH quando se está numa relação estável com um parceiro infetado. Estes resultados, contudo, não podem ser generalizados para as mulheres solteiras, mulheres com múltiplos parceiros sexuais ou as que, apesar de casadas, não sabem se o seu parceiro tem ou não VIH. De facto, os estudos «FEM-PrEP» e «VOICE», efetuados em mulheres, obtiveram taxas de eficácia nula ou muito baixas devido à fraca adesão por parte das mulheres envolvidas. No estudo «VOICE», as mulheres jovens e solteiras eram as que tinham menores taxas de adesão e maior probabilidade de serem infetadas. Deste modo, é urgente encontrar estratégias de PrEP com maior aceitação por parte das mulheres.

A compreensão da farmacocinética e da farmacodinâmica da PrEP é extremamente importante para se determinar a partir de que momento é que um

**Tabela 1 – Redução da incidência da infecção por VIH nos diferentes estudos de PrEP usando antirretrovirais sob forma farmacêutica oral**

Estudo (local)	População	ARV PrEP	Redução da incidência da infecção por VIH	Ref.
<b>TDF2 (Botsuana)</b>	1219 homens e mulheres heterossexuais	TDF/FTC e placebo	62,2% (adesão 84,1%)	Thigpen et al (2012)
<b>iPrEx (Brasil, Equador, Peru, África do Sul, Tailândia e Estados Unidos)</b>	2499 homossexuais masculinos e mulheres transexuais	TDF/FTC e placebo	44% (adesão <50%) 50% (adesão ≥50%) 70% (adesão ≥90%)	Grant RM et al. (2010)
<b>Bangkok Tenofovir Study (Tailândia)</b>	2413 consumidores de drogas injetáveis	TDF e placebo	48,9% (adesão 67%) 68% (adesão >90%)	Choopanya K et al (2013)
<b>Partners PrEP Study (Quênia, Uganda)</b>	4747 homens e mulheres heterossexuais (casais serodiscordantes)	TDF, TDF/FTC e placebo	67% com TDF (adesão 82%) 75% com TDF/FTC (adesão 82%)	Baeten JM et al (2012)
<b>FEM-PrEP (Quênia, África do Sul, Tanzânia)</b>	2120 mulheres	TDF/FTC e placebo	6% (adesão 40%)	Van Damme L et al (2012)
<b>VOICE (África do Sul, Uganda e Zimbabué)</b>	5029 mulheres	TDF, TDF/FTC e gel de TDF	-49% com TDF (adesão 30%) -4,4% com TDF/FTC (adesão 29%) 14,5% com gel TDF (adesão 25%)	Marrazo et al (2015)

Adaptado de Baeten e Celum (2012).

indivíduo se encontra protegido, após o início da toma da medicação, e também até quando é que a PrEP confere proteção após ser descontinuada. O «Cell-PrEP» foi um ensaio clínico farmacocinético, prospectivo e observacional, realizado em homens e mulheres entre os 18 e os 55 anos, não infetados com VIH, nos EUA<sup>44</sup>. Os indivíduos receberam TDF 300 mg/FTC 200 mg diariamente, durante 30 dias, e de seguida ficaram 30 dias sem medicação. Foram recolhidas amostras de sangue e biópsias retais, para determinar a concentração de fármaco em determinados momentos do estudo. Os dados farmacocinéticos obtidos no «Cell-PrEP» foram avaliados utilizando o modelo farmacodinâmico do ensaio clínico «iPrEx» que calcula a redução do risco de adquirir VIH e concluiu-se que há uma redução do risco de aquisição do VIH de 99 por cento após cinco dias de toma diária do medicamento<sup>44</sup>. Após cinco a sete doses, atinge-se uma elevada atividade da PrEP, o que indica que, para maior proteção, a PrEP deve ser iniciada aproximadamente uma semana antes de ser necessária. Esta análise não

pode ser extrapolada para as mulheres, homens heterossexuais ou outras vias de transmissão, uma vez que foi realizada com dados obtidos para homens homossexuais no estudo «iPrEx»<sup>44</sup>. Compreender a farmacocinética e a farmacodinâmica da PrEP para estas populações é neste momento uma prioridade. Uma outra questão importante é saber qual o momento certo para descontinuar a PrEP, após a última exposição de risco. Este estudo concluiu que a atividade da PrEP se mantém durante vários dias após a última toma do fármaco. É, no entanto, importante saber quanto tempo é necessário para se eliminar completamente o vírus do organismo. Neste ponto, não parece haver consenso, uma vez que muitas variáveis afetam a *clearance* do VIH, como a possibilidade de ser endocitado pelas cé-

lulas de Langerhans (onde pode permanecer durante dias), aderir a células dendríticas foliculares ou realizar ciclos iniciais de replicação viral<sup>44</sup>. Apesar de se verificarem elevados níveis de proteção após a última dose de PrEP, recomenda-se que se mantenha a PrEP até quatro semanas após a última exposição de risco ao VIH<sup>44</sup>. Atualmente, três estudos estão a avaliar a potencial utilidade de uma estratégia de PrEP intermitente, utilizando o medicamento Truvada (200 mg FTC + 245 mg tenofovir desoproxil)<sup>11</sup>. O objetivo é obter uma proteção comparável à PrEP clássica usando uma só toma de fármaco nas ocasiões de maior risco de aquisição do VIH. Esta estratégia pretende diminuir o número de comprimidos utilizados, bem como os efeitos adversos e os custos associados<sup>11</sup>. O ensaio clínico de fase II «ADAPT» (HPTN 067) envolve 540 homens homossexuais e mulheres heterossexuais de elevado risco na África do Sul e na Tailândia. Os indivíduos receberão Truvada em dose diária, Truvada duas vezes por semana mais uma dose pós-coito ou Truvada antes e após o coito. Este



estudo também fornecerá informação sobre a aceitabilidade, os níveis de adesão, o comportamento sexual e as percepções sobre os diferentes regimes PrEP<sup>11</sup>. O estudo «PROUD» foi conduzido em Inglaterra e o estudo «IPERGAY» em França e no Canadá<sup>45</sup>. Ambos recrutaram homens que têm sexo com homens e mulheres trans que se encontravam em situação de forte vulnerabilidade para a infeção pelo VIH – múltiplos parceiros sexuais, uso inconsistente ou irregular do preservativo, taxas elevadas de infeções sexualmente transmissíveis (IST), muitos dos participantes tinham anteriormente feito profilaxia pós-exposição (PPE) e o consumo de drogas recreativas era comum<sup>45</sup>. Ambos os estudos foram também desenhados para serem estudos-piloto, em preparação para ensaios de maiores dimensões. O estudo «PROUD», em Inglaterra, pediu aos participantes que tomassem um comprimido diariamente (tenofovir e emtricitabina, Truvada). Os participantes que foram randomizados para o grupo de controlo não receberam um placebo, mas sabiam que receberiam o comprimido um ano depois. O estudo «IPERGAY» testou – pela primeira vez – a ideia de PrEP «intermitente». Foi dito aos participantes que só necessitariam de tomar o comprimido antes e depois de terem relações sexuais – uma dose nas 24 horas antes do ato sexual e depois, se este acontecesse, duas doses nos dois dias seguintes<sup>45</sup>. Esta abordagem pode facilitar a adesão, reduzir o custo das intervenções e limitar os efeitos secundários. O comprimido usado foi o Truvada e as pessoas randomizadas no grupo de controlo receberam um placebo. No estudo «PROUD», a taxa de novas infeções pelo VIH foi de 1,3 por cento por ano no grupo da PrEP e de 8,9 por cento no grupo de controlo. A diferença entre os dois valores traduz-se numa eficácia de 86 por cento. No estudo «IPERGAY», a taxa foi de 0,9 por cento no grupo da PrEP e de 6,8 por cento no grupo de controlo, com a diferença a traduzir novamente uma eficácia de 86 por cento<sup>45</sup>. Entre os dois estudos, cinco indivíduos randomizados para receber PrEP contraíram a infeção pelo VIH. Contudo, nenhum estava a tomar os comprimidos na altura – quatro tinham desistido de ir às consultas ou estavam a devolver à clínica caixas de comprimidos por usar. Julga-se que a quinta pessoa tenha ficado infetada pelo VIH mesmo antes de iniciar PrEP. Os resultados são tranquilizadores em termos de efeitos secundários, de resistência medicamentosa e de alterações nos comportamentos sexuais. A adesão provou ser muito boa em ambos os estudos, apesar das grandes diferenças na toma<sup>45</sup>. O estudo «PROUD» pretendia replicar as condições da «vida real» das clínicas em Inglaterra e demonstrou

que os receios de uma fraca adesão neste contexto não tinham fundamento. Os resultados do estudo «IPERGAY» demonstram que os homens homossexuais são capazes de tomar PrEP de uma forma adequada ao seu estilo de vida e que maximize a sua segurança<sup>45</sup>.

O «NEXT-PrEP» (HPTN 069) é um ensaio clínico de fase II que vai avaliar pela primeira vez a segurança e a tolerabilidade do maraviroc (MVC), um antagonista do recetor CCR5, sozinho ou em combinação com outro antirretroviral, como agente para PrEP oral. Este estudo foi desenhado tendo como base os dados farmacocinéticos que demonstram penetração favorável do MVC nos tecidos dos tratos genitais e colorretais<sup>46,47</sup>. Este estudo está a ser realizado em 400 homens homossexuais e 200 mulheres nos EUA e em Porto Rico. Os indivíduos irão receber MVC isolado, MVC + FTC, MVC + TDF ou TDF + FTC diariamente, durante aproximadamente 12 meses. O objetivo principal é determinar a taxa de efeitos adversos destes regimes, assim como a tolerabilidade. Realizar-se-ão ainda subestudos para avaliar interações fármaco-fármaco e a relação entre as concentrações de fármaco no plasma e tecidos mucosos<sup>11</sup>.

«Exploring HIV Entry Blockade as a Pre-exposure Prophylaxis Strategy in Women» é um estudo de fase I que está ainda em fase de recrutamento de participantes e tem por objetivo investigar uma nova estratégia de PrEP em mulheres, utilizando o MVC. Neste estudo pretende-se medir a quantidade de MVC no sangue e no trato genital de participantes VIH negativo, durante e após a sua toma (uma vez por dia ou duas vezes por 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 MVC tem efeito nestas células, o que é crucial para as proteger da infeção pelo VIH<sup>48</sup>.

«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 a tolerabilidade de quatro regimes de antirretrovirais na prevenção da infeção por VIH em homossexuais e heterossexuais em elevado risco de transmissão sexual. Os regimes terapêuticos que serão utilizados são os seguintes: MVC, MVC + FTC, MVC + TDF e TDF + FTC<sup>49</sup>. 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 MVC em PrEP em indivíduos homossexuais<sup>50</sup>.

Alguns fármacos estão a ser desenvolvidos em novas formas de aplicação, como é o caso de compostos injetáveis de libertação prolongada administrados como injeções intramusculares, que libertam o fármaco durante um a quatro meses, para prevenir a infeção por VIH<sup>11</sup>. A rilpivirina, um inibidor não nucleosídico da transcriptase reversa, foi desenvolvida para administração intramuscular mensal. Um estudo farmacocinético de rilpivirina de libertação prolongada em dez mulheres e seis homens demonstrou que o fármaco mantém concentrações detetáveis no plasma e no fluido cervicovaginal até 84 dias e concentrações detetáveis nos tecidos vaginais e retais durante pelo menos 28 dias, após uma única dose intramuscular de 600 mg. Os resultados dos estudos de farmacocinética demonstram concentrações prolongadas de fármaco nos tecidos genitais e coloretais, mas são necessários estudos adicionais de segurança e eficácia. Neste sentido, está planeado um ensaio clínico para determinar a segurança, a aceitabilidade, a farmacocinética e a farmacodinâmica *ex vivo* (expondo biópsias de tecidos a vírus em cultura) em mulheres saudáveis após uma ou múltiplas doses de fármaco<sup>51</sup>.

O GSK744 é um análogo do dolutegravir, um inibidor da integrase, com perfis de segurança e eficácia favoráveis. GSK744 tem elevada potência, baixa solubilidade aquosa, metabolismo lento e elevado ponto de fusão, características que permitiram a sua formulação num produto injetável de libertação prolongada (LP) de 200 mg/ml, para ser administrado mensalmente, ou no máximo de quatro em quatro meses<sup>52</sup>. Em indivíduos saudáveis, o GSK744 LP tem um tempo de meia-vida de 21 a 50 dias, enquanto uma dose oral tem apenas 40 horas, devido à lenta libertação do fármaco da nano-suspensão que é injetada<sup>52</sup>.

Num ensaio clínico de fase I, o GSK744 foi administrado como injeção intramuscular de 100, 400 ou 800 mg, ou injeção subcutânea abdominal de 100, 200 ou 400 mg, a oito indivíduos por dose e via de administração. O fármaco foi bem tolerado e demonstrou uma farmacocinética linear para as doses administradas<sup>11</sup>. A eficácia do GSK744 como PrEP foi avaliada em macacos. Para mimetizar a exposição ao VIH-1 em humanos, os macacos foram expostos a doses relativamente baixas de vírus por via retal, semanalmente, durante oito semanas no máximo, ou até a infeção ser confirmada por RT-PCR. Os animais tratados com GSK744 LP permaneceram avirémicos, enquanto os que não foram tratados ficaram infetados, necessitando em média de duas exposições para a aquisição do vírus. Os macacos tratados com GSK744 apresentaram um risco de infeção 28,2 vezes menor do que os não tratados. Foi realizada também uma experiência

de *follow-up* para determinar o nível de fármaco mínimo que confere proteção contra exposições repetidas ao vírus da imunodeficiência símia (VIS). Após uma dose única de GSK744 LP verificou-se que, para a infeção ocorrer, são necessárias mais cinco a dez exposições em comparação com o grupo dos macacos não tratados. Todas as infeções ocorreram com concentrações plasmáticas inferiores a 0,50 mg/ml. Em resumo, o GSK744 conferiu elevada proteção contra a infeção retal por VIS em macacos e parece ser um agente PrEP de nova geração bastante promissor, o que terá de ser demonstrado em futuros ensaios clínicos<sup>52</sup>.

Uma vez que cerca de metade das novas infeções por VIH-1 ocorrem em mulheres heterossexuais, e a eficácia da prevenção retal não consegue prever a eficácia contra a transmissão vaginal, o GSK744 LP foi avaliado utilizando um modelo intravaginal em macacos *rhesus*. Ao contrário do reto, que é composto por uma única camada de epitélio colunar, a vagina possui um epitélio escamoso estratificado com múltiplas camadas e cuja grossura varia durante o ciclo menstrual.

A eficácia e farmacocinética do GSK744 LP foram determinadas num modelo de infeção intravaginal com altas doses de VIS em macacos *rhesus* fêmeas, tratados com Depo-Provera (acetato de medroxiprogesterona depot), que torna o epitélio vaginal e cervical mais fino, promovendo a transmissão viral<sup>53</sup>. Oito macacos fêmeas receberam o GSK744 LP na semana 0 e quatro serviram como controlo. Todos os animais receberam uma dose elevada de VIS na semana 1. Não foi detetada infeção no grupo que recebeu o GSK744 LP; foi, no entanto, detetada virémia uma a duas semanas após a administração do VIS em todos os animais do grupo de controlo<sup>53</sup>. O grupo do GSK744 LP recebeu uma segunda administração do fármaco na semana 4 e administração do VIS nas semanas 5 e 7. Deste grupo, dois animais ficaram infetados. Os macacos do grupo GSK744 LP demonstraram um risco 8,8 vezes inferior de serem infetados, em comparação com o grupo controlo. Neste modelo, o GSK744 LP obteve 90 por cento de proteção contra a infeção por VIS<sup>53</sup>.

O GSK744 LP foi também testado em macacos *pigtail*, para determinar a sua eficácia na prevenção da infeção vaginal por VIS, num modelo de administração repetida de baixas doses de vírus (50 TCID<sub>50</sub>)<sup>54</sup>. Seis dos 12 macacos receberam o GSK744 LP, uma injeção sete dias antes da administração do vírus, seguida de uma injeção a cada quatro semanas, num total de três injeções. Os outros seis animais receberam uma injeção placebo. Foram feitas administrações intravaginais do vírus, duas vezes por semana<sup>54</sup>. Todos os animais que receberam placebo ficaram infetados após uma média de quatro exposições ao vírus. Em

contraste, os seis animais que receberam o GSK744 LP permaneceram seronegativos durante o período de inoculação viral e no período de *follow-up*<sup>54</sup>. Estes resultados indicam que o GSK744 LP é um potencial candidato para ser usado na PrEP para as mulheres.

### O Uso de Microbicidas Tópicos como Estratégia de PrEP

Mundialmente, quase metade dos indivíduos a viver com VIH são mulheres que adquirem o vírus por exposição heterossexual. Sendo parceiras recetivas, as mulheres têm o dobro da probabilidade de serem infetadas pelo VIH relativamente aos seus parceiros masculinos<sup>8</sup>. Muitas mulheres, devido a opções económicas limitadas e desigualdades entre géneros, não conseguem negociar os seus encontros sexuais e práticas seguras, como o uso de preservativo, o que as deixa vulneráveis a gravidezes indesejáveis e DST, incluindo o VIH. De forma similar, os homens homossexuais continuam a ser desproporcionalmente afetados pelo VIH. Estima-se que o risco de infeção através de sexo anal é 17 vezes superior do que por sexo vaginal, uma vez que a parede do reto é mais vascularizada e fina do que a parede da vagina<sup>8</sup>. O risco de infeção por VIH está associado à infeciosidade do parceiro sexual e à suscetibilidade do indivíduo exposto, o que torna importante a utilização de um produto que diminua a infeciosidade e aumente a resistência à infeção<sup>55</sup>. Como o desenvolvimento de uma vacina contra o VIH provavelmente ainda está a anos de distância, as formulações tópicas de microbicidas que são aplicadas na vagina ou no reto estão a ter cada vez mais atenção como uma estratégia viável para a prevenção do VIH<sup>56</sup>. Microbicidas são produtos de aplicação na mucosa vaginal ou retal, nomeadamente géis, cápsulas, comprimidos, filmes ou anéis intravaginais, que contêm um princípio ativo que reduz ou bloqueia a transmissão de DST, inclusivamente o VIH, e são utilizados antes ou após o ato sexual. Por forma a prevenir a infeção por VIH, os microbicidas devem inibir ou bloquear os primeiros passos no processo de infeção na mucosa vaginal ou retal. Sendo produtos de aplicação tópica, os fármacos podem atingir elevadas concentrações no local de exposição viral sem que haja risco elevado de toxicidade sistémica<sup>55,57</sup>. Os microbicidas devem ser seguros, não apresentar toxicidade local, ser eficazes, ser bem aceites pelos utilizadores, de forma a maximizar a adesão, e devem ainda alcançar em quantidades suficientes o trato genital ou retal sem induzir o desenvolvimento de resistências<sup>55</sup>.

Os primeiros compostos desenvolvidos como microbicidas para prevenir a transmissão do VIH eram surfatantes e agentes acidificantes que atuavam de forma inespecífica nas membranas virais, ou nas células do

hospedeiro, ou que criavam um ambiente hostil para o vírus no trato genital<sup>56</sup>. No início dos anos 2000, seis microbicidas tópicos surfatantes, polianiónicos e microbicidas de ação geral (COL-1492, sulfato de celulose, SAVVY, Carraguard, BufferGel e PRO2000 Gel) foram testados para a prevenção da infeção por VIH. Apesar de muitos se terem demonstrado prometedores em estudos pré-clínicos e de fase I, ensaios clínicos de fase II e III concluíram que estes compostos não eram eficazes e que alguns até favoreciam a infeção por VIH<sup>56</sup>.

O aumento da compreensão do modo como o VIH entra na célula hospedeira e estabelece a infeção permitiu o desenvolvimento de compostos mais específicos que têm como alvo as interações vírus-célula hospedeira<sup>56</sup>. O primeiro microbicida da nova geração foi um gel contendo tenofovir (TDF), um inibidor nucleotídico da transcriptase reversa. Com este gel, a concentração máxima média de TDF atingida no fluido cervicovaginal é de  $1,9 \times 10^6$  ng/ml e no tecido vaginal de  $2,29 \times 10^5$  ng/ml, após uma dose única, enquanto no plasma a concentração máxima é de apenas 4,0 ng/ml<sup>58</sup>.

O estudo «HPTN 035», realizado na África do Sul, no Zimbabué, na Zâmbia, nos EUA e na República do Maláui, abrangeu 3050 mulheres e pretendeu determinar a segurança e a eficácia do gel tampão e do gel PRO2000 5% na prevenção da infeção por VIH, comparativamente com o gel placebo<sup>59</sup>. O gel tampão tem como função proteger contra a infeção por VIH mantendo o pH ácido normal na mucosa vaginal quando em presença de ejaculação. O gel PRO2000 5% contém um polímero aniónico e protege contra infeção por VIH inibindo a entrada do vírus na célula-alvo<sup>59</sup>. As participantes receberam instrução para aplicarem o gel cerca de uma hora, ou menos, antes de cada relação sexual. Foram diagnosticadas 194 seroconversões, 36 com PRO2000 5%, 54 com a utilização do gel tampão, 51 com placebo e 53 sem utilização de gel<sup>59</sup>. O gel PRO2000 reduziu em 30 por cento a infeção por VIH, comparativamente ao placebo, e o gel tampão demonstrou segurança, mas sem qualquer impacto na alteração do risco por infeção. No entanto, estes resultados não foram estatisticamente significativos, tendo-se concluído que este gel confere um efeito protetor muito reduzido, ou mesmo nulo<sup>59</sup>.

Entre maio de 2007 e março de 2010 realizou-se o ensaio clínico «CAPRISA 004», um ensaio de fase II que teve como objetivo estudar a eficácia de um gel tópico vaginal de TDF 1%<sup>60</sup>. Incluiu 889 mulheres VIH-negativas da África do Sul, sexualmente ativas, que não usavam contraceptivos de barreira e com idades compreendidas entre os 18 e os 40 anos. As mulheres tinham indicações para inserir o gel com

um aplicador até 12 horas antes e 12 horas depois do ato sexual, com um máximo de duas aplicações num período de 24 horas. As mulheres regressavam para visitas mensais, nas quais devolviam os aplicadores usados e não usados, faziam testes de VIH e tinham aconselhamento. Após 30 meses, o estudo concluiu que o gel de TDF 1% conferia 39 por cento de proteção contra a infeção por VIH. Para as mulheres com adesão superior a 80 por cento, a eficácia foi 54 por cento, com base na contagem dos aplicadores usados devolvidos. Uma análise subsequente demonstrou que concentrações de TDF no lúmen vaginal superiores a 1000 ng/mL correspondiam a proteção contra infeção por VIH, ao passo que concentrações inferiores a 1000 ng/ml tinham taxas de infeção semelhantes ao placebo<sup>60</sup>. A adesão foi calculada dividindo o número de aplicadores usados devolvidos a cada mês pelo número de atos sexuais reportados, assumindo que foram usados dois aplicadores por ato sexual. A eficácia deste gel foi claramente relacionada com a adesão: 54 por cento de eficácia para >80 por cento de adesão, 38 por cento de eficácia para 50-80 por cento de adesão e 28 por cento de eficácia para <50 por cento de adesão (Tabela 2). A concentração de fármaco no trato genital também influenciou a eficácia do gel: o TDF foi detetado no fluido cervicovaginal de 83 por cento das mulheres que não foram infetadas pelo VIH e em apenas 36 por cento das que ficaram infetadas<sup>60</sup>. Como seguimento do «CAPRISA 004» está em curso o ensaio clínico «CAPRISA 008», que visa recolher informações de segurança adicionais e implementar um modelo de cuidados clínicos que permita fornecer o gel de TDF 1% através dos serviços de planeamento familiar<sup>11</sup>.

Em contraste com os resultados do «CAPRISA 004», o estudo VOICE foi encerrado devido a futilidade, quando uma análise interina concluiu que o gel de TDF 1% não era eficaz a prevenir a infeção por VIH nas mulheres envolvidas no estudo, tendo-se verificado uma redução da incidência de infeção de apenas 14,5 por cento<sup>11,42</sup>. Esta decisão deveu-se à reduzida taxa de adesão (25 por cento) por parte das mulheres, sendo que o fármaco foi detetado em apenas um quarto das mulheres que usaram o gel de TDF 1%<sup>11,42</sup>.

Face aos resultados pouco consistentes obtidos nos ensaios clínicos realizados até ao momento, novos ensaios clínicos estão a decorrer com o objetivo de clarificar a eficácia dos géis microbicidas na proteção contra o VIH e os vários fatores que podem influenciar os resultados (Tabela 3). O ensaio clínico «FACTS 001» começou a recrutar participantes no fim de 2011 e pretende testar a eficácia de um gel de TDF 1% na prevenção da infeção por VIH e HSV-2 em mais de 2200 mulheres, entre os 18 e os 30 anos de idade, da África

do Sul. As participantes estão a usar o gel no mesmo regime terapêutico praticado no «CAPRISA 004» e os resultados estarão disponíveis em 2015<sup>61</sup>.

Estima-se que 5 a 10 por cento da população mundial pratique sexo anal<sup>62</sup>. Apesar dos preservativos serem um método extremamente eficaz para prevenir a transmissão do VIH durante o sexo anal, muitas pessoas não podem ou não os querem usar<sup>62</sup>. Como não se sabe se os microbicidas formulados para a vagina funcionam do mesmo modo no reto, é extremamente importante testar a sua segurança e aceitabilidade para o uso retal. A utilização retal de um gel de TDF 1% de uso vaginal permitiu concluir que o uso retal deste gel não era seguro nem aceitável<sup>62</sup>. Deste modo, fez-se um ensaio clínico de fase I, designado «MTN 007», que envolveu 65 homens e mulheres VIH-negativos, para determinar se uma versão remodelada do gel de TDF, com menos glicerina, poderia ser um potencial microbicida retal. Os resultados indicaram não haver diferenças significativas nos efeitos adversos entre os participantes aleatoriamente escolhidos para um dos três grupos: versão reformulada do gel de TDF, gel placebo e gel contendo o espermicida nanoxynol-9<sup>62</sup>. A adesão foi bastante alta, com 94 por cento dos participantes a usar diariamente o produto, como recomendado. Os resultados indicaram ainda que o uso retal diário deste gel durante uma semana foi segura e aceitável<sup>62</sup>. Este ensaio clínico não só forneceu informação crítica sobre a segurança da versão modificada do gel de TDF, mas também permitiu alguns avanços nos esforços para desenvolver um microbicida retal que leve a uma diminuição da elevada taxa de infeções por VIH atribuídas a sexo anal desprotegido. Neste contexto, está a ser planeado um ensaio clínico de fase II, designado «MTN 017», envolvendo 186 homens homossexuais e mulheres transgénero do Peru, da África do Sul, da Tailândia e dos EUA<sup>62</sup>, que tem por objetivo determinar a segurança retal, absorção do fármaco e aceitabilidade do gel de TDF formulado com menos glicerina, usado antes e depois do ato sexual, associado à toma diária oral de TDF/FTC, durante um total de oito semanas<sup>62</sup>.

Para aumentar as taxas de adesão aos microbicidas, têm sido desenvolvidas novas formas de aplicação mais práticas, fáceis de usar e aceites pelas mulheres. O anel vaginal é um sistema único e apelativo, uma vez que é controlado pela mulher e permite a libertação sustentada de um fármaco durante semanas ou meses. Algumas vantagens do anel vaginal com microbicidas são a libertação local do fármaco, a manutenção de concentrações hormonais séricas estáveis, o facto de não ser necessária uma ação diária e o uso discreto controlado pela mulher<sup>63</sup>. Os anéis vaginais

**Tabela 2 – Redução da incidência por VIH nos diferentes estudos de PrEP usando microbicidas**

Estudo (local)	População	Microbicida PrEP	Redução da incidência da infeção por VIH	Ref.
<b>HPTN035 (África do Sul, Zimbabué, Zâmbia, EUA e República do Maláui)</b>	3050 mulheres sexualmente ativas	Gel PRO2000 0,5%; Gel tampão, placebo ou sem gel	30% (estatisticamente não significativo)	Abdool Karim et al (2011)
<b>CAPRISA 004 (África do Sul)</b>	889 mulheres sexualmente ativas	Gel TDF 1% e placebo	28% (adesão <50%) 39% (adesão de 50-80%) 54% (adesão >80%)	Abdool Karim et al (2010)
<b>VOICE (África do Sul, Uganda e Zimbabué)</b>	5029 mulheres	Gel TDF 1% e placebo	14,5% com gel TDF (adesão 25%)	Marrazo et al (2015)

Adaptado de De Man et al (2013).

libertam eficazmente elevadas concentrações de microbicidas diretamente na vagina e, mais especificamente, nas células e tecidos alvo do VIH<sup>63</sup>. Em comparação com os géis vaginais, a taxa e duração da libertação do microbicida a partir do anel vaginal é mais controlada, originando doses mais reduzidas mas que podem manter concentrações profiláticas durante mais tempo<sup>63</sup>. Além disso, a ação local dos microbicidas a partir do anel vaginal ajuda também a reduzir a exposição sistémica a estes fármacos, melhorando o seu perfil de segurança (ou seja, redução dos efeitos adversos sistémicos) e minimizando o risco de desenvolvimento de resistências<sup>63</sup>.

O primeiro anel vaginal desenvolvido pré-clinicamente para a libertação de microbicidas era uma matriz de silicone desenhada para libertar o nonoxynol-9, um microbicida surfatante não específico/espermicida<sup>64</sup>. O desenvolvimento deste anel foi interrompido quando um ensaio clínico demonstrou que o uso frequente do nonoxynol-9 podia aumentar o risco de transmissão do VIH-1<sup>65</sup>.

Com base no sucesso do gel microbicida tópico TDF 1%, que demonstrou eficácia profilática em modelos animais e em mulheres («CAPRISA 004»), estão a ser desenvolvidos anéis vaginais de TDF de longa duração (três meses)<sup>63</sup>. Em ovelhas, as concentrações de fármaco no fluido vaginal obtidas ao longo de 90 dias de tratamento com o anel vaginal contendo TDF foram aproximadamente mil vezes superiores às observadas em mulheres com o gel de TDF 1%<sup>66,67</sup>. Um es-

tudo pré-clínico efetuado em macacos demonstrou posteriormente a potencial utilidade preventiva deste tipo de anel<sup>68</sup>. Neste estudo utilizou-se um anel vaginal de reservatório que liberta o pró-fármaco desoproxil fumarato de TDF de forma contínua durante 28 dias<sup>68</sup>. Durante quatro meses, os animais foram expostos semanalmente ao vírus VIS (vírus da imunodeficiência símia quimérico contendo um invólucro de VIH-1). Todos os animais que tinham o anel vaginal de TDF permaneceram seronegativos, ao passo que, no grupo controlo, 11

em 12 animais ficaram infetados após uma média de quatro exposições ao vírus.

A dapivirina é um potente NNRTI cujo desenvolvimento foi descontinuado devido à sua baixa biodisponibilidade oral. Este fármaco demonstrou efeito inibitório potente, dose dependente contra um amplo painel de isolados VIH-1 de diferentes subtipos<sup>69</sup>. As propriedades físicas e químicas da dapivirina tornam-no um bom candidato para uso tópico (30). Em ensaios clínicos de fase I e II, um gel de dapivirina formulado a concentrações até 0,05 por cento mostrou ser seguro e aceitável, atingindo concentrações locais acima de 0,33 ng/mL, a sua IC<sub>50</sub> *in vitro*, e ao mesmo tempo mantendo concentrações plasmáticas <1,1 ng/mL<sup>70,71</sup>. Um ensaio clínico de fase I com anéis vaginais de dapivirina de 25 mg e 200 mg inseridos durante sete dias em 25 mulheres demonstrou que a utilização dos anéis é segura e capaz de libertar o fármaco no fluido cervicovaginal em concentrações superiores a mil vezes a IC<sub>50</sub> contra VIH-1 às quatro horas, 24 horas e sete dias após inserção do anel<sup>72</sup>. As concentrações cervicais e vaginais mais baixas de dapivirina encontravam-se acima da IC<sub>50</sub> e os efeitos sistémicos foram mínimos<sup>72</sup>. Um outro estudo avaliou a segurança e farmacocinética do anel de dapivirina 25 mg em 48 mulheres<sup>11</sup>. O anel foi colocado durante 28 dias (grupo A) ou 35 dias (grupo B), foi removido e um segundo anel foi inserido após três dias, tendo sido removido após 28 dias (grupo A) ou 21 dias (grupo B). Um terceiro anel foi inserido no dia 59 e usado

durante 24 horas. As concentrações no fluido cervicovaginal aumentaram nas 24 horas após a inserção do anel e foram mantidas muito acima da IC<sub>50</sub> do fármaco durante 35 dias, sem efeitos adversos sérios. Subsequentemente, um ensaio clínico maior de fase I/II, efetuado em 280 mulheres saudáveis, demonstrou um perfil farmacocinético favorável no seu uso mensal. Os anéis eram inseridos a cada 28 dias durante 12 semanas e as concentrações vaginais permaneceram acima da IC<sub>99</sub> (3,3 ng/mL)<sup>11</sup>.

Atualmente, estão a ser realizados ensaios clínicos, desenvolvidos pela International Partnership for Microbicides (IPM), para avaliar a eficácia do anel vaginal de dapivirina na prevenção da transmissão do VIH. O «ASPIRE», também conhecido como «MTN-020», é um ensaio clínico de fase III que pretende determinar se um anel vaginal mensal contendo a dapivirina é um método seguro e eficaz para prevenir a transmissão sexual do VIH em mulheres<sup>73</sup>. O ensaio começou em agosto de 2012 e incluirá 3476 mulheres de 15 locais de estudo em África, devendo estar concluído em julho de 2015 com os resultados disponíveis no início de 2016. O «ASPIRE» pretende também determinar a adesão e a aceitabilidade do anel por parte das mulheres. Nas mulheres que adquirirem VIH durante o estudo, os investigadores tentarão determinar se há uma relação entre os níveis de fármaco nas células e tecidos e a aquisição de VIH, tal como a natureza e frequência do aparecimento de resistências ao fármaco<sup>73</sup>.

O «The Ring Study», ou «IPM 027», é o segundo ensaio clínico realizado com o patrocínio da IPM para determinar a eficácia de um anel vaginal de dapivirina e inclui aproximadamente 1950 mulheres, de idades entre os 18 e os 45<sup>73</sup>. As mulheres são aleatoriamente escolhidas para usar o anel de dapivirina ou o anel placebo. Todas as mulheres envolvidas no estudo usarão o anel mensal durante dois anos, uma vez que um dos principais objetivos do estudo é avaliar a segurança a longo prazo do anel. Este ensaio clínico teve início em abril de 2012 e está a decorrer em sete centros de investigação na África do Sul e no Uganda, esperando-se a sua conclusão e respetivos resultados em 2016.

Uma formulação de dapivirina em filme vaginal está também a ser desenvolvida e estudada. Este filme vaginal demonstrou capacidade para prevenir a infeção por VIH-1 *in vitro* e *ex vivo* e tem características que o tornam um candidato promissor a microbicida vaginal<sup>74</sup>.

## Microbicidas de Combinação

Estes microbicidas são constituídos por mais do que um antiviral ou por antivirais e outro tipo de fármacos. As associações de antivirais podem ser vantajosas, na medida em que possibilitam a neutralização de mais do que um tipo de vírus em simultâneo e diminuem a probabilidade de seleção de vírus resistentes aos fármacos em indivíduos eventualmente infetados<sup>75</sup>. Um exemplo recente é um anel vaginal contendo MVC e dapivirina, dois antirretrovirais de classes diferentes. A segurança, aceitabilidade e farmacocinética deste anel foram avaliadas num ensaio clínico de fase I decorrido entre setembro 2011 e setembro de 2012<sup>11</sup>. Este ensaio clínico envolveu 48 mulheres, entre os 18 e os 40 anos, que usaram durante quatro semanas um anel vaginal de dapivirina 25 mg ou um anel vaginal de MVC 100 mg, um anel combinado com MVC 100 mg + dapivirina 25 mg ou um anel placebo. Os dados foram recolhidos durante as quatro semanas de utilização do anel e durante 24 dias após o fim da utilização do anel. Os investigadores recolheram amostras de sangue, fluido vaginal e tecido cervical para determinar a quantidade de fármaco absorvida. A dapivirina foi detetada nos três tipos de amostras e concluiu-se que os anéis com dapivirina conferiram proteção contra a infeção por VIH naqueles tecidos<sup>76</sup>. As biópsias feitas nas mulheres que usaram o anel de MVC mostraram ausência de proteção contra o VIH no modelo laboratorial e o MVC não foi detetado no sangue. Apenas quatro em 24 mulheres que usaram o anel de MVC ou o anel combinado tinham níveis detetáveis de fármaco nos tecidos cervicais<sup>76</sup>. Estão a ser realizados estudos adicionais com vista a aumentar a quantidade de MVC absorvida pelo tecido cervical, de modo a aproveitar o potencial deste fármaco no anel combinado; e um segundo estudo de segurança está a ser planeado para 2015<sup>76</sup>.

Está ainda a decorrer um ensaio clínico de fase I que utiliza comprimidos vaginais de rápida dissolução com TDF e TDF combinado com emtricitabina (FTC) para determinar a segurança genital e sistémica, farmacocinética e farmacodinâmica, o tempo de desintegração e a aceitabilidade. As mulheres participantes neste ensaio foram selecionadas aleatoriamente para usar um dos quatro *tablets*: TDF, FTC, TDF com FTC ou placebo, uma vez por dia, durante 14 dias<sup>77</sup>.

Sabe-se que a probabilidade de transmissão do VIH-1 aumenta nas mulheres infetadas por HSV-2. Nessa medida, a capacidade de tratar ou prevenir a transmissão do HSV-2 para além do VIH-1 pode ter benefícios clínicos consideráveis<sup>78-80</sup>. Neste contexto, está em desenvolvimento um anel vaginal com TDF e aciclovir que poderá vir a prevenir a transmissão de VIH-1 e HSV-2.

Tabela 3 – Ensaios clínicos PrEP utilizando microbicidas tópicos a decorrer

Estudo (local)	População	Intervenção	Previsão de resultados	Ref.
<b>FACTS 001</b>	2200 mulheres heterossexuais de nove locais de África	Gel de TDF 1% aplicado 12h antes e depois da relação sexual	2014	<a href="http://factsconsortium.wordpress.com/facts-001-study/facts-001-study-design/">http://factsconsortium.wordpress.com/facts-001-study/facts-001-study-design/</a>
<b>MTN 017</b>	186 homens homossexuais e mulheres transgénero do Peru, África do Sul, Tailândia e EUA	Gel de TDF formulado para uso retal diário antes e depois da relação sexual com toma diária oral de TDF/FTC	2014	<a href="http://www.mtnstopshiv.org/studies/4495">www.mtnstopshiv.org/studies/4495</a>
<b>ASPIRE (MTN-020)</b>	3476 mulheres em vários locais de África	Anel vaginal de dapivirina inserido a cada quatro semanas	2015	<a href="http://www.mtnstopshiv.org/node/4546">www.mtnstopshiv.org/node/4546</a>
<b>The Ring Study (IPM 027)</b>	1650 mulheres em África	Anel vaginal de dapivirina inserido a cada quatro semanas	2015	<a href="http://www.mtnstopshiv.org/news/studies/mtn020/factsheet">www.mtnstopshiv.org/news/studies/mtn020/factsheet</a>

Adaptado de Nicol et al (2013).

Este anel vaginal foi avaliado *in vitro* e *in vivo* em coelhos e ovelhas, libertando de forma sustentada os dois fármacos durante 28 dias<sup>81</sup>.

As gravidezes não planeadas representam quase metade de todas as gravidezes mundiais e levam a cerca de 100 mil mortes maternas por ano como resultado de abortos mal realizados e complicações na gravidez e parto<sup>82</sup>. A combinação de estratégias direcionadas à prevenção de gravidezes não desejadas e DST oferece uma oportunidade única de reduzir custos, aumentar potencialmente a adesão por parte do utilizador e, acima de tudo, melhorar a saúde reprodutora da mulher<sup>82</sup>. Neste contexto, têm vindo a ser desenvolvidos microbicidas que combinem atividade microbicida e contraceptiva. No caso dos anéis vaginais microbicidas/contracetivos, estes devem fornecer simultaneamente ação local do microbicida e efeito sistémico do contraceptivo hormonal. A administração de hormonas via anel vaginal minimiza os picos diários e flutuações hormonais que ocorrem com a administração oral de hormonas<sup>63</sup>. A combinação bem-sucedida de hormonas contraceptivas e microbicidas num anel vaginal de longa duração de ação pode vir a ser um ponto de viragem, na medida em que fornecerá às mulheres um método fácil e discreto de proteção contra gravidez e contra a infeção por VIH ou outras DST<sup>63</sup>. O levonorgestrel é um contraceptivo oral seguro e eficaz, sendo também adequado para utilização num anel

vaginal devido ao seu peso molecular baixo, hidrofobicidade e estabilidade física<sup>82</sup>. A sua combinação com o TDF e com a dapivirina em anéis vaginais está numa fase inicial de desenvolvimento<sup>82</sup>.

## Discussão e Conclusões

Os ensaios clínicos analisados permitem uma visão abrangente da potencial eficácia de PrEP na redução da incidência de VIH-1 nos principais grupos expostos a fatores de elevado risco – homossexuais, consumidores de drogas injetáveis e casais heterossexuais serodiscordantes<sup>83</sup>.

A circuncisão médica masculina é considerada uma das melhores intervenções na prevenção da

infeção por VIH. Os estudos sugerem que a CM é um método preventivo altamente custo-efetivo e potencialmente económico a longo prazo<sup>13</sup>. No entanto, o seu efeito protetor é enfraquecido por comportamentos de risco, pelo que a CM é uma intervenção que requer estratégias de comunicação e metodológicas cuidadosas para ser bem-sucedida<sup>84</sup>.

A PrEP oral diária é um método eficaz para a prevenção da transmissão do VIH, representando uma mudança de paradigma na área da prevenção do VIH. A PrEP oral utilizando uma combinação de TDF e FTC mostrou ser segura e eficaz na redução da transmissão sexual do VIH em adultos. Deste modo, a PrEP com TDF/FTC é recomendada como uma opção preventiva para homens homossexuais com elevado risco de aquisição do VIH, homens e mulheres heterossexuais com elevado risco de aquisição do VIH, indivíduos consumidores de drogas injetáveis e casais serodiscordantes. No caso dos casais serodiscordantes, a PrEP deve ser vista como uma de várias opções para proteger o parceiro não infetado, sendo que o tratamento precoce e a monitorização da carga viral do parceiro infetado devem ser uma prioridade.

A análise dos resultados obtidos nos ensaios clínicos PrEP indica que a grande variabilidade nas taxas de eficácia se deve, em grande parte, a diferenças nos níveis de adesão, sendo que maior adesão está relacionada

com maior proteção contra a transmissão do VIH. Uma grande preocupação prende-se com o facto de a PrEP ter sido implementada nestes ensaios clínicos utilizando ambientes controlados com estratégias que estimulam a adesão à terapêutica e a redução do risco comportamental. Mesmo nestas condições, a adesão revelou-se muito baixa. A implementação da PrEP nas comunidades pode vir a ser muito desafiante neste aspeto.

O TDF e a FTC são fármacos com uma longa história de utilização contra o VIH. A toxicidade a longo prazo não deve ser avaliada apenas pelos ensaios PrEP, que são de curta duração, mas deve ter em conta os efeitos adversos já documentados durante a longa experiência no tratamento de doentes infetados utilizando estes fármacos. Uma das maiores preocupações com as intervenções de PrEP prende-se com as resistências ao fármaco, pelo que a PrEP só deve ser administrada a indivíduos seronegativos. Caso um indivíduo seja infetado pelo VIH durante a toma da PrEP, deve imediatamente descontinuar a medicação.

O desenvolvimento de microbicidas é uma área cada vez mais explorada. Os microbicidas fornecem uma opção preventiva que qualquer mulher pode facilmente usar para prevenir a infeção por VIH e que não requer a cooperação, consentimento ou até conhecimento do parceiro<sup>37</sup>. O único ensaio clínico com sucesso até ao momento foi o «CAPRISA 004», em que se verificou uma redução de 39 por cento do risco de infeção com um gel de TDF 1%. 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 por cento, comprovada pela presença da forma ativa do TDF nas células colhidas do epitélio vaginal<sup>85</sup>. São necessários mais estudos nesta área antes da utilização de microbicidas se tornar uma realidade.

Novas estratégias PrEP incluem a PrEP intermitente, na qual se administra o fármaco apenas nas alturas de maior risco de infeção por VIH, e também novas formas farmacêuticas, como anéis vaginais e formulações injetáveis de libertação prolongada. Além do TDF e da FTC, outros fármacos estão a ser testados, tais como dapivirina, rilpivirina, maraviroc, GSK744 (análogo do dolutegravir) e também combinações de antirretrovirais com hormonas contraceptivas.

O aumento do conhecimento sobre a PrEP entre potenciais utilizadores é um passo importante para facilitar a implementação desta estratégia<sup>86</sup>. Os benefícios e riscos da PrEP devem ser explicitamente discutidos com os potenciais candidatos, assim como outros métodos preventivos disponíveis para prevenir a infeção por VIH.

Conclui-se que a profilaxia de pré-exposição em indivíduos seronegativos é uma estratégia promissora na prevenção da infeção por VIH, com conseqüente redução da transmissão, morbidade e mortalidade associadas à infeção. As principais limitações da PrEP prendem-se com o facto de serem necessários mais estudos que esclareçam algumas questões importantes. A implementação da PrEP requer um grande investimento e monitorização. A dispensa dos fármacos aos indivíduos terá de ser bastante controlada, havendo sempre o risco de automedicação e do aumento da contrafeição. O aumento dos comportamentos de risco pode também vir a ser uma conseqüência da PrEP, pelo que estratégias educativas devem ser obrigatoriamente implementadas. Tendo em conta o grande impacto económico que a PrEP implicará, é fundamental que os benefícios da sua implementação estejam devidamente justificados.

## Referências Bibliográficas

1. Diretrizes conjuntas OIT/OMS sobre os serviços de saúde e a infeção VIH/sida; 2008.
2. Taveira N, Ferreira MO. Diversidade genética de VIH. In: Antunes F, ed. Manual sobre sida. Lisboa, Portugal: Permanyer Portugal; 2011. pp. 3-12.
3. UNAIDS. Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013; 2013.
4. WHO. Global summary of the AIDS epidemic 2013. [19/02/15] Disponível em [www.who.int/hiv/data/epi\\_core\\_dec2014.png?ua=1](http://www.who.int/hiv/data/epi_core_dec2014.png?ua=1) [acedido em 19/2/2015].
5. Paixão MT, Pádua E. Transmissão da infeção por VIH. In: Antunes F, ed. Manual sobre sida. Lisboa, Portugal: Permanyer Portugal; 2011. pp. 105-13.
6. Carter J, Saunders V. Virology: Principles and Applications. Ltd JWS, ed. Chichester, UK: Wiley; 2011.
7. Oliveira J, Meliço-Silvestre A. História natural da infeção pelo VIH. O HIV no Mundo Lusófono: Metatexto; 2003. pp. 391-400.
8. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. AIDS. 2014 Jun 19;28(10):1509-19.
9. Kokolo MB, Fergusson DA, Cameron DW. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) - a quantitative ethics appraisal. PLoS ONE. 2011;6(8):e22497.
10. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection; 2013.
11. Nicol MR, Adams JL, Kashuba AD. HIV PrEP Trials: The Road to Success. Clin Investig (Lond). 2013 Mar;3(3).
12. Herman-Roloff A, Bailey RC, Agot K. Factors associated with the early resumption of sexual activity following medical male circumcision in Nyanza province, Kenya. AIDS Behav. 2012 Jul;16(5):1173-81.
13. Tobian AA, Kacker S, Quinn TC. Male circumcision: a globally relevant but under-utilized method for the prevention



- of HIV and other sexually transmitted infections. *Annu Rev Med.* 2014;65:293-306.
14. Auvert B, Taljaard D, Rech D, Lissouba P, Singh B, Bouscaillou J, et al. 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.* 2013 Set;10(9):e1001509.
  15. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med.* 2005 Nov;2(11):e298.
  16. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F, et al. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet.* 2007 Fev 24;369(9562):657-66.
  17. Peltzer K, Simbayi L, Banyini M, Kekana Q. HIV risk reduction intervention among medically circumcised young men in South Africa: a randomized controlled trial. *Int J Behav Med.* 2012 Set;19(3):336-41.
  18. UNAIDS. Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Geneva, Suíça; 2013.
  19. Abbas UL, Hood G, Wetzel AW, Mellors JW. Factors influencing the emergence and spread of HIV drug resistance arising from rollout of antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP). *PLoS ONE.* 2011;6(4):e18165.
  20. Wawer MJ, Makumbi F, Kigozi G, Serwadda D, Watya S, Nalugoda F, et al. Circumcision in HIV-infected men and its effect on HIV transmission to female partners in Rakai, Uganda: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Jul 18;374(9685):229-37.
  21. Gray RH, Kiwanuka N, Quinn TC, Sewankambo NK, Serwadda D, Mangen FW, et al. Male circumcision and HIV acquisition and transmission: cohort studies in Rakai, Uganda. Rakai Project Team. *AIDS.* 2000 Out 20;14(15):2371-81.
  22. Hallett TB, Alsallaq RA, Baeten JM, Weiss H, Celum C, Gray R, et al. Will circumcision provide even more protection from HIV to women and men? New estimates of the population impact of circumcision interventions. *Sex Transm Infect.* 2011 Mar;87(2):88-93.
  23. Buchbinder SP, Vittinghoff E, Heagerty PJ, Celum CL, Seage GR, 3rd, Judson FN, et al. Sexual risk, nitrite inhalant use, and lack of circumcision associated with HIV seroconversion in men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Mai 1;39(1):82-9.
  24. Kreiss JK, Hopkins SG. The association between circumcision status and human immunodeficiency virus infection among homosexual men. *J Infect Dis.* 1993 Dez;168(6):1404-8.
  25. Mehta S, Parker C, Ndinya-Achola J, et al, eds. MMC is not protective against HSV-2 incidence but halves the risk of GUD incidence: results from the randomized trial of MMC to reduce HIV in Kisumu, Kenya. *Conf Retroviruses and Opportunistic Infections, 18<sup>th</sup>.* Boston; 2011.
  26. Millett GA, Flores SA, Marks G, Reed JB, Herbst JH. Circumcision status and risk of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men: a meta-analysis. *JAMA.* 2008 Out 8;300(14):1674-84.
  27. Baeten JM, Grant R. Use of antiretrovirals for HIV prevention: what do we know and what don't we know? *Curr HIV/AIDS Rep.* 2013 Jun;10(2):142-51.
  28. Jiang J, Yang X, Ye L, Zhou B, Ning C, Huang J, et al. Pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in high risk populations: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e87674.
  29. Plosker GL. Emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate: a review of its use in HIV-1 pre-exposure prophylaxis. *Drugs.* 2013 Mar;73(3):279-91.
  30. Service UPH. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States 2014.
  31. Smith DK, Grant RM, Weidle PJ, Lansky A, Mermin J, Fenton KA. 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-J Am Med Assoc.* 2011 Mar 16;305(11):1089-91.
  32. Baeten J, Celum C. Oral antiretroviral chemoprophylaxis: current status. *Curr Opin HIV AIDS.* 2012 Nov;7(6):514-9.
  33. Heneine W, Kashuba A. HIV prevention by oral preexposure prophylaxis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Mar;2(3):a007419.
  34. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med.* 2012 Ago 2;367(5):411-22.
  35. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med.* 2012 Ago 2;367(5):423-34.
  36. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med.* 2010 Dez 30;363(27):2587-99.
  37. Naswa S, Marfatia YS, Prasad TL. Microbicides and HIV: A Review and an update. *Indian J Sex Transm Dis.* 2012 Jul;33(2):81-90.
  38. MTN. HIV/AIDS: A Global Crisis. 2013. Disponível em [www.mtnstopshiv.org/about/hiv\\_aids](http://www.mtnstopshiv.org/about/hiv_aids) [consultado em 30/9/2013].
  39. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2013 Jun 15;381(9883):2083-90.
  40. Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, Sangkum U, Chuachoowong R, Mock PA, et al. Enrollment characteristics and risk behaviors of injection drug users participating in the Bangkok Tenofovir Study, Thailand. *PLoS ONE.* 2011;6(9):e25127.
  41. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med.* 2012 Ago 2;367(5):399-410.
  42. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodini N, Nair G, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis

- for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2015 Fev 5;372(6):509-18.
43. [www.mtnstopshiv.org/news/studies/mtn003](http://www.mtnstopshiv.org/news/studies/mtn003). MTN-003 - VOICE.
44. Seifert SM, Glidden DV, Meditz AL, Castillo-Mancilla JR, Gardner EM, Predhomme JA, et al. Dose Response for Starting and Stopping HIV Preexposure Prophylaxis for Men Who Have Sex With Men. *Clin Infect Dis*. 2015 Mar 1;60(5):804-10.
45. CDC Statement on IPERGAY Trial of Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) for HIV Prevention among Men Who Have Sex with Men; 2015.
46. Brown KC, Patterson KB, Malone SA, Shaheen NJ, Prince HM, Dumond JB, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of maraviroc in saliva, semen, and rectal tissue of healthy HIV-negative men. *J Infect Dis*. 2011 Mai 15;203(10):1484-90.
47. Dumond JB, Patterson KB, Pecha AL, Werner RE, Andrews E, Damle B, et al. Maraviroc concentrates in the cervicovaginal fluid and vaginal tissue of HIV-negative women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Ago 15;51(5):546-53.
48. ClinicalTrials. Exploring HIV Entry Blockade as a Pre-exposure Prophylaxis Strategy in Women; 2013. Disponível em <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01749566?term=PrEP+HIV&rank=3> [consultado em 2/10/2013].
49. ClinicalTrials. 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; 2013. Disponível em <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01505114?term=PrEP+HIV&rank=12> [consultado em 2/10/2013].
50. ClinicalTrials. First Study to Evaluate the Capacity of Maraviroc Drug to Protect Against HIV Infection in Samples of Rectal Mucosa From Healthy Volunteers; 2013. Disponível em <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01719627?term=PrEP+HIV&rank=24> [consultado em 2/10/2013].
51. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate Safety, Acceptability, Pharmacokinetic and ex Vivo Pharmacodynamic of TMC278 Long Acting Formulation in HIV-1 Seronegative Women. Disponível em <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01656018>.
52. Andrews CD, Spreen WR, Mohri H, Moss L, Ford S, Gettie A, et al. Long-acting integrase inhibitor protects macaques from intrarectal simian/human immunodeficiency virus. *Science*. 2014 Mar 7;343(6175):1151-4.
53. Andrews CD, Yueh YL, Spreen WR, St Bernard L, Boente-Carrera M, Rodriguez K, et al. A long-acting integrase inhibitor protects female macaques from repeated high-dose intravaginal SHIV challenge. *Sci Transl Med*. 2015 Jan 14;7(270):270ra4.
54. Radzio J, Spreen W, Yueh YL, Mitchell J, Jenkins L, Garcia-Lerma JG, et al. The long-acting integrase inhibitor GSK744 protects macaques from repeated intravaginal SHIV challenge. *Sci Transl Med*. 2015 Jan 14;7(270):270ra5.
55. Shattock RJ, Rosenberg Z. Microbicides: topical prevention against HIV. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Fev;2(2):a007385.
56. Cutler B, Justman J. Vaginal microbicides and the prevention of HIV transmission. *Lancet Infect Dis*. 2008 Nov;8(11):685-97.
57. Abdool Karim SS, Baxter C. Overview of microbicides for the prevention of human immunodeficiency virus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012 Ago;26(4):427-39.
58. Gengiah TN, Baxter C, Mansoor LE, Kharsany AB, Abdool Karim SS. A drug evaluation of 1% tenofovir gel and tenofovir disoproxil fumarate tablets for the prevention of HIV infection. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012 Mai;21(5):695-715.
59. Abdool Karim SS, Richardson BA, Ramjee G, Hoffman IF, Chirenje ZM, Taha T, et al. Safety and effectiveness of BufferGel and 0.5% PRO2000 gel for the prevention of HIV infection in women. *AIDS*. 2011 Abr 24;25(7):957-66.
60. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science*. 2010 Set 3;329(5996):1168-74.
61. Consortium F. Facts 001 study design. Disponível em <https://factsconsortium.wordpress.com/facts-001-study/facts-001-study-design/> [consultado em 19/2/2015].
62. Network MT. MTN-007: Phase I Tenofovir Gel Rectal Safety Study. Disponível em [www.mtnstopshiv.org/news/studies/mtn007/backgrounder](http://www.mtnstopshiv.org/news/studies/mtn007/backgrounder) [consultado em 27/11/2014].
63. Thunman AR, Clark MR, Hurlburt JA, Doncel GF. Intravaginal rings as delivery systems for microbicides and multipurpose prevention technologies. *Int J Womens Health*. 2013;5:695-708.
64. Malcolm K, Woolfson D, Russell J, Andrews C. In vitro release of nonoxynol-9 from silicone matrix intravaginal rings. *J Control Release*. 2003 Set 4;91(3):355-64.
65. Van Damme L, Ramjee G, Alary M, Vuylsteke B, Chandeying V, Rees H, et al. Effectiveness of COL-1492, a nonoxynol-9 vaginal gel, on HIV-1 transmission in female sex workers: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Set 28;360(9338):971-7.
66. Johnson TJ, Clark MR, Albright TH, Nebeker JS, Tuitupou AL, Clark JT, et al. A 90-day tenofovir reservoir intravaginal ring for mucosal HIV prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Dez;56(12):6272-83.
67. Clark JT, Johnson TJ, Clark MR, Nebeker JS, Fabian J, Tuitupou AL, et al. Quantitative evaluation of a hydrophilic matrix intravaginal ring for the sustained delivery of tenofovir. *J Control Release*. 2012 Out 28;163(2):240-8.
68. Smith JM, Rastogi R, Teller RS, Srinivasan P, Mesquita PM, Nagaraja U, et al. Intravaginal ring eluting tenofovir disoproxil fumarate completely protects macaques from multiple vaginal simian-HIV challenges. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Out 1;110(40):16145-50.
69. Fletcher P, Harman S, Azijn H, Armanasco N, Manlow P, Perumal D, et al. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 infection by the candidate microbicide dapivirine, a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Fev;53(2):487-95.
70. Nel AM, Coplan P, Smythe SC, McCord K, Mitchnick M,

- Kaptur PE, et al. Pharmacokinetic assessment of dapivirine vaginal microbicide gel in healthy, HIV-negative women. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010 Nov;26(11):1181-90.
71. Nel AM, Coplan P, van de Wijgert JH, Kapiga SH, von Mollendorf C, Geubbels E, et al. Safety, tolerability, and systemic absorption of dapivirine vaginal microbicide gel in healthy, HIV-negative women. *AIDS*. 2009 Jul 31;23(12):1531-8.
72. Romano J, Variano B, Coplan P, Van Roey J, Douville K, Rosenberg Z, et al. Safety and availability of dapivirine (TMC120) delivered from an intravaginal ring. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009 Mai;25(5):483-8.
73. Network MT. Fact Sheet—Two Phase III Sister Studies of a Microbicide Ring to Prevent HIV: The Ring Study and ASPIRE. Disponível em [www.mtnstopshiv.org/news/studies/mtn020/factsheet](http://www.mtnstopshiv.org/news/studies/mtn020/factsheet) [consultado em 27/11/2014].
74. Akil A, Parniak MA, Dezzuitti CS, Moncla BJ, Cost MR, Li M, et al. Development and Characterization of a Vaginal Film Containing Dapivirine, a Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI), for prevention of HIV-1 sexual transmission. *Drug Deliv Transl Res*. 2011 Jun 1;1(3):209-22.
75. Devlin B, Nuttall J, Wilder S, Woodsong C, Rosenberg Z. Development of dapivirine vaginal ring for HIV prevention. *Antiviral Res*. 2013 Dez;100 Suppl:S3-8.
76. Network MT. First Trial of Combination ARV Vaginal Ring for HIV Prevention Finds Ring Safe but One ARV Carrying the Weight. Disponível em [www.mtnstopshiv.org/node/5485](http://www.mtnstopshiv.org/node/5485) [consultado em 27/11/2014].
77. ClinicalTrials.gov. Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Disintegration Time of Vaginal Tablets Containing Tenofovir and/or Emtricitabine. Disponível em <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01694407> [consultado em 27/11/2014].
78. Renzi C, Douglas JM, Foster M, Critchlow CW, Ashley-Morrow R, Buchbinder SP, et al. Herpes simplex virus type 2 infection as a risk factor for human immunodeficiency virus acquisition in men who have sex with men. *J Infect Dis*. 2003;187:19-25.
79. Reynolds SJ, Risbud AR, Shepherd ME, Zenilman JM, Brookmeyer RS, Paranjape RS, et al. Recent herpes simplex virus type 2 infection and the risk of human immunodeficiency virus type 1 acquisition in India. *J Infect Dis*. 2003 Mai 15;187(10):1513-21.
80. Wald A, Link K. Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a meta-analysis. *J Infect Dis*. 2002 Jan 1;185(1):45-52.
81. Moss JA, Malone AM, Smith TJ, Kennedy S, Kopin E, Nguyen C, et al. Simultaneous delivery of tenofovir and acyclovir via an intravaginal ring. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56:875-82.
82. Friend DR, Clark JT, Kiser PF, Clark MR. Multipurpose prevention technologies: products in development. *Antiviral Res*. 2013 Dez;100 Suppl:S39-47.
83. Baeten J, Celum C. Systemic and topical drugs for the prevention of HIV infection: antiretroviral pre-exposure prophylaxis. *Annu Rev Med*. 2013;64:219-32.
84. Lissouba P, Taljaard D, Rech D, Dermaux-Msimang V, Legeai C, Lewis D, et al. Adult male circumcision as an intervention against HIV: An operational study of uptake in a South African community (ANRS 12126). *BMC Infectious Diseases*. 2011;11(1):253.
85. Gupta RK, Wainberg MA, Brun-Vezinet F, Gatell JM, Albert J, Sonnerborg A, et al. Oral antiretroviral drugs as public health tools for HIV prevention: global implications for adherence, drug resistance, and the success of HIV treatment programs. *J Infect Dis*. 2013 Jun 15;207 Suppl 2:S101-6.
86. Liu A, Cohen S, Follansbee S, Cohan D, Weber S, Sachdev D, et al. Early experiences implementing pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV prevention in San Francisco. *PLoS Med*. 2014 Mar;11(3):e1001613.