



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

TIAGO PINHO BANDEIRA

***VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E PROFILAXIA
PRÉ-EXPOSIÇÃO: UMA NOVA ABORDAGEM AO
TRATAMENTO COMO PREVENÇÃO***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DOENÇAS INFECCIOSAS

Trabalho realizado sob a orientação de:
MESTRE JOAQUIM MANUEL FERREIRA OLIVEIRA
DOUTOR RUI MANUEL BAPTISTA GONÇALVES

ABRIL/2016

**FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**Vírus da Imunodeficiência Humana e Profilaxia Pré-Exposição:
uma nova abordagem ao tratamento como prevenção**

Artigo de Revisão

Mestrado Integrado em Medicina

6.º ano

Autor:

Tiago Pinho Bandeira

Tel.: +351 916 104 324

Endereço de email: jym.1.cmgc@gmail.com

*Education is the most powerful weapon which
you can use to change the world..*

Nelson Mandela

**ESTE TRABALHO NÃO FOI ESCRITO AO ABRIGO
DO NOVO ACORDO ORTOGRÁFICO**

ABSTRACT

Despite all the prevention efforts to tackle the Human Immunodeficiency Virus (HIV) epidemics, about 6000 people are infected every day, which keep concerning the Public Health authorities. Pre-exposure prophylaxis (PrEP) consists in the use of daily antiretroviral medication, by healthy subjects in order to reduce their risk of becoming infected. Nowadays, it is a powerful prevention tool which can, alongside other methods, contribute to stop the viral transmission and improve health indicators.

By focusing on a range of published sources, the current review aims to assess different ways of preventing HIV transmission, focusing on PrEP and on men who have sex with men (MSM). The efficacy, safety, risk compensation and influence on other sexually transmitted infections (STI) are discussed, such as the recommendations, the acceptability and feasibility, cost-effectiveness and implementation models.

In conclusion, PrEP may offer a remarkable protection to people who are at high risk of being exposed to HIV, as long as combined with accurate monitoring procedures and counselling programs. However, there are some concerns to consider, including behavioural disinhibition, drug resistance and drug costs.

Keywords

(MeSH terms): *Chemoprophylaxis, Cost-effectiveness, Efficacy, HIV, Implementation, MSM, PrEP, Prevention, Safety, Stigma*

RESUMO

Apesar dos esforços na prevenção da epidemia por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), cerca de 6000 pessoas são infectadas diariamente, o que continua a preocupar as autoridades de Saúde Pública. A profilaxia pré-exposição (PrEP) consiste na utilização de medicação anti-retroviral em indivíduos saudáveis, através de um comprimido diário, de forma a reduzir o risco de infecção. É, actualmente, uma poderosa ferramenta de prevenção que, em conjunto com outros métodos, poderá contribuir para travar a transmissão do vírus e melhorar os indicadores de saúde.

Este artigo de revisão pretende avaliar, entre vários estudos realizados, diferentes formas de prevenção do VIH, com especial destaque para a PrEP e para o grupo dos homens que têm sexo com homens (HSH). É discutida a eficácia, segurança, compensação do risco, influência noutras infecções sexualmente transmissíveis (IST), bem como as suas recomendações, aceitabilidade e exequibilidade, problemas de custo-efectividade e formas de implementação.

Em conclusão, a PrEP pode oferecer uma protecção notável em indivíduos expostos a um elevado risco de infecção VIH, quando combinada com métodos rigorosos de monitorização e programas de aconselhamento. Contudo, levantam-se alguns problemas que devem ser tidos em conta, como a desinibição comportamental, a emergência das resistências e o custo dos fármacos.

Palavras-chave

(termos MeSH): Custo-efectividade, Eficácia, Estigma, HSH, Implementação, PrEP, Prevenção, Quimioprofilaxia, Segurança, VIH

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE QUADROS	8
ÍNDICE DE FIGURAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS	10
A. INTRODUÇÃO	12
B. MÉTODOS	14
C. ABORDAGEM SUCINTA DA SITUAÇÃO ACTUAL DA INFECÇÃO POR VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (VIH) EM PORTUGAL	15
D. INCAPACIDADE DAS MEDIDAS ACTUAIS DE PREVENÇÃO NO CONTROLO DA EPIDEMIA POR VIH	19
E. UTILIZAÇÃO DOS ANTI-RETROVIRAIS NA PREVENÇÃO DA INFECÇÃO POR VIH	24
E.1. Transmissão vertical	24
E.2. Profilaxia pós-exposição	25
E.3. Tratamento como prevenção	27
F. A PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO COMO NOVA FERRAMENTA DE PREVENÇÃO	29
F.1. Revisão dos estudos existentes	30
F.2. Recomendações aprovadas para a utilização	39

F.3.	Aceitabilidade e exequibilidade prática	41
F.4.	Estudos de custo-efectividade	44
F.5.	Implementação	47
G.	CONCLUSÃO	50
	REFERÊNCIAS	52
	ANEXOS	67
	AGRADECIMENTOS	78

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1: Novos casos de infeção por VIH (≥ 15 anos) diagnosticados em 2014: distribuição por categoria de transmissão e sexo	15
Quadro 2: Número de doentes em seguimento, em TARc, e respectiva carga vírica (Portugal, 2014)	21
Quadro 3: Pacote de intervenções e estratégias na prevenção e tratamento do VIH, para adultos e adolescentes (citado das orientações da OMS)	23

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Casos de infeção por VIH em homens (1983-2014): distribuição percentual segundo a categoria de transmissão e ano de diagnóstico	16
Figura 2: Casos de infeção por VIH em HSH (1983-2014): distribuição por grupo etário e ano de diagnóstico	17
Figura 3: Casos de infeção por VIH (1990-2014): distribuição segundo a categoria de transmissão e ano de diagnóstico	18
Figura 4: Cascata de tratamento em Portugal, 31/12/2014	21
Figura 5: Concentrações medianas de tenofovir (ng/g) na mucosa rectal, vaginal e cervical, 14 dias após toma oral de dose única de TDF/FTC	29
Figura 6: Evidência clínica da PrEP oral (Abril 2015)	31
Figura 7: Taxa de positividade de IST em cada visita no <i>follow-up</i> (<i>The US PrEP Demo Project</i> , 2015)	38

LISTA DE ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
ARV	Anti-retrovirais
ATV/r	Atazanavir/Ritonavir
CCR5	Receptor da quimiocina tipo 5
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (EUA)
DALY	<i>Disability-Adjusted Life Years</i>
DRV/r	Darunavir/Ritonavir
EACS	<i>European AIDS Clinical Society</i> – Sociedade Clínica para a SIDA na Europa
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (EUA)
FTC	Emtricitabina
HSH	Homens que têm sexo com homens
IST	Infecções Sexualmente Transmissíveis
LPV/r	Lopinavir/Ritonavir
NNT	<i>Number Needed to Treat</i> – Número de indivíduos necessário a tratar
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONUSIDA	Programa Conjunto das Nações Unidas para o VIH/SIDA
PEP	Profilaxia pós-exposição
PrEP	Profilaxia pré-exposição
QALY	<i>Quality-Adjusted Life Years</i>

RAL	Raltegravir
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
TAF	Tenofovir alafenamida fumarato
TARc	Terapêutica anti-retroviral combinada
TARV	Terapêutica anti-retroviral
TasP	<i>Treatment as Prevention</i> – Terapêutica como prevenção
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
UDI	Utilizadores de drogas injectáveis
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VIH-1	Vírus da Imunodeficiência Humana, tipo 1
ZDV	Zidovudina

A. INTRODUÇÃO

Em todo o mundo, estima-se que 36,9 milhões de pessoas vivam com VIH, sendo que a cada dia são infectadas cerca de 6000 pessoas. (1) Na Europa, o maior número de diagnósticos desde a década de 80 foi reportado em 2014, e do total de 142 197 casos, 920 foram em Portugal. (2, 3) Nos vários contextos epidémicos, a incidência de VIH mantém-se alta ou a aumentar entre populações vulneráveis. (4) Os HSH continuam a ter destaque, dado o aumento notável do número de infecções neste grupo, nomeadamente em idades mais jovens. (2, 3)

Considerando que uma parte substancial das novas infecções por VIH são derivadas de indivíduos não diagnosticados em fase aguda da doença e que a infecção exige TARc para toda a vida, de modo a diminuir a morbilidade e mortalidade (1), urge aumentar o diagnóstico precoce e instituir novas ferramentas de prevenção. Apesar dos esforços para o desenvolvimento de uma vacina contra o VIH, destacam-se, recentemente, outras descobertas relacionadas com a terapêutica como prevenção e com a profilaxia pré-exposição. Depois de recomendado, a partir de 2015, o tratamento de todos os doentes VIH+ independentemente da contagem de células CD4⁺ e do estadió da doença (5), ensaios clínicos com a PrEP mostraram taxas de redução na aquisição da infecção a rondar os 90%. (6, 7)

A PrEP visa contribuir para a protecção de indivíduos não infectados por VIH, sujeitos a um elevado risco de infecção. A única formulação aprovada com este fim é o Truvada[®] (tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina, 300/200mg), em dose única diária, por via oral, que deve ser usada em conjunto com outros métodos de prevenção comportamental, como, por exemplo, o preservativo.

No entanto, esta inovadora abordagem à terapêutica ARV como prevenção traz algumas preocupações. Primeiro, os efeitos secundários a longo prazo ainda não são bem conhecidos em indivíduos seronegativos. Segundo, quando a adesão à PrEP é baixa, a eficácia também o é, o

que se traduz num desperdício de recursos e num objectivo falhado. Há também a possibilidade de surgirem resistências aos fármacos, o que poderá comprometer um futuro tratamento no caso de ocorrer infecção. Por fim, e talvez o maior desafio, prende-se com a compensação do risco, isto é, aumentar os comportamentos de risco devido a esta nova forma de prevenção “medicalizada”.

Embora bastante promissora, a PrEP deve ser implementada com cuidado e depois de uma revisão crítica da epidemiologia do VIH em cada contexto, juntamente com estudos aprofundados acerca dos custos inerentes.

Este artigo de revisão pretende avaliar a pertinência da PrEP enquanto ferramenta de prevenção, analisando tópicos importantes como a eficácia, a segurança, a compensação de risco, a aceitabilidade e exequibilidade, a relação custo-efectividade e a implementação.

B. MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de Janeiro de 2015 a Abril de 2016 de meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos aleatorizados e controlados, orientações clínicas e relatórios, nas bases de dados da PubMed, língua portuguesa e inglesa, Science Direct, Clinical Key, B-On, utilizando as palavras-chave (termos MeSH): *Chemoprophylaxis, Cost Effectiveness, Efficacy, HIV, Implementation, MSM, PrEP, Prevention, Safety, Stigma*.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: todos os estudos relacionados com profilaxia pré-exposição no VIH.

Após encontrar cerca de 2000 materiais, foram aplicados alguns critérios de exclusão após a leitura do título e/ou resumo, baseados em: repetição de conteúdo, inadequação ao tema central deste trabalho, ano de publicação.

C. ABORDAGEM SUCINTA DA SITUAÇÃO ACTUAL DA INFECÇÃO POR VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (VIH) EM PORTUGAL

Em Portugal, a notificação de casos de infecção por VIH é obrigatória desde 1 de Fevereiro de 2005, tendo sido, em 2014, declaradas 920 novas infecções, das quais 914 se referem a adultos (idade igual ou superior a 15 anos). (3)

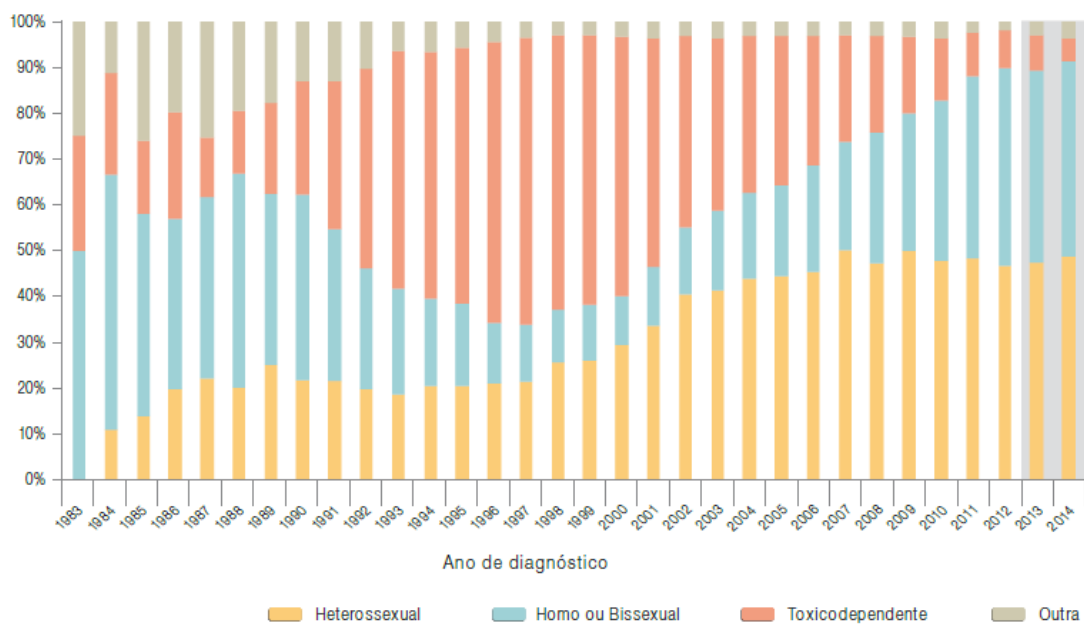
Perante estes números, importa referir que em 93,8% dos casos a infecção foi causada pelo VIH do tipo 1 (VIH-1), e que 92,3% dos casos diagnosticados resultaram de contactos sexuais de risco – a maioria (61,3%) refere-se a transmissão heterossexual, seguindo-se os HSH com 31,0% (Quadro 1). É de destacar, ainda, a elevada percentagem de casos incluídos na categoria de transmissão “homo/bissexual” no sexo masculino (42,7%), bem como a incidência cerca de 2,5 vezes maior, comparativamente com o sexo feminino. (3)

Quadro 1: Novos casos de infeção por VIH (≥ 15 anos) diagnosticados em 2014: distribuição por categoria de transmissão e sexo (Fonte: *Infeção VIH/SIDA: a situação em Portugal a 31 de Dezembro de 2014* – INSA, DGS)

Categoria de transmissão	Nº casos		
	Total	Homens	Mulheres
Heterossexual	560	324	236
Mãe-filho	0	0	0
Toxicodependente	39	34	5
Homo e toxicodependente	1	1	0
Homo ou bissexual	283	283	0
Transfundido	5	2	3
Outro	7	3	4
Desconhecida	19	16	3
Total	914	663	251

A faixa etária é um factor a atentar quando queremos analisar a situação da infecção nos vários grupos epidemiológicos. No sexo masculino, houve um aumento franco de casos na categoria HSH (Figura 1) que, a partir de 2012, passou a representar mais de 40% dos casos diagnosticados anualmente. É neste grupo que a idade mediana é mais baixa (idade=31,0 anos), e também que, anualmente, o maior número de novos diagnósticos ocorre em indivíduos com idades entre os 15 e os 39 anos (Figura 2).

Figura 1: Casos de infeção por VIH em homens (1983-2014): distribuição percentual segundo a categoria de transmissão e ano de diagnóstico – Fonte: *Infeção VIH/SIDA: a situação em Portugal a 31 de Dezembro de 2014* – INSA, DGS



Avaliando retrospectivamente as tendências relativas ao número de casos diagnosticados a cada ano e em cada categoria de transmissão (Figura 3), vemos que na última década houve uma lenta diminuição dos casos na categoria “heterossexual”, acompanhada de

uma marcada redução de casos associados a toxicodependência e de uma tendência crescente no número de casos na categoria HSH até 2012, seguida de uma redução ligeira até 2014.

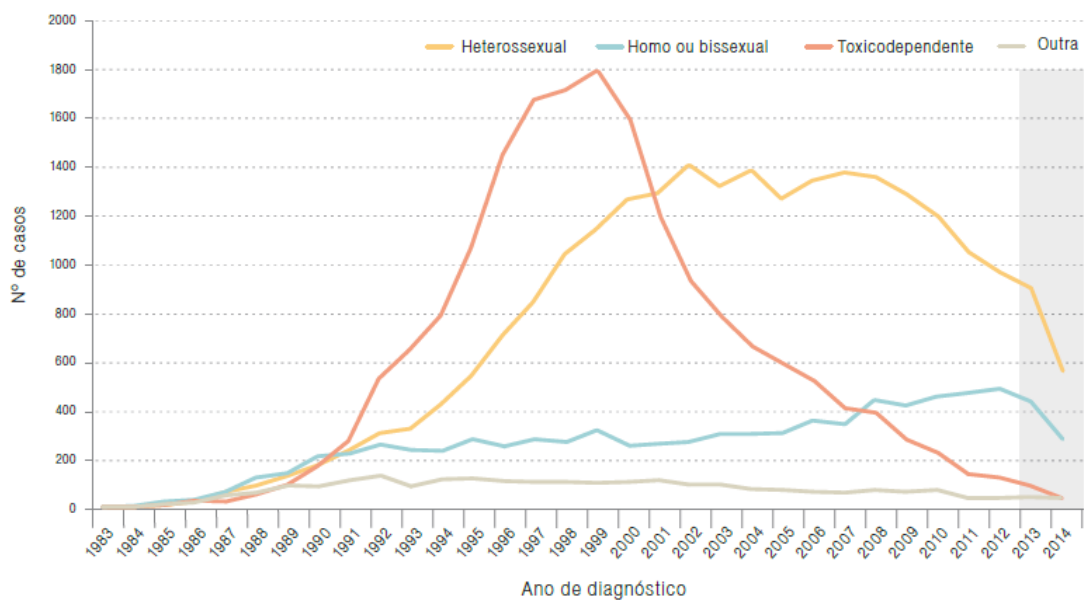
Figura 2: Casos de infeção por VIH em HSH (1983-2014): distribuição por grupo etário e ano de diagnóstico – Fonte: *Infeção VIH/SIDA: a situação em Portugal a 31 de Dezembro de 2014* – INSA, DGS



Embora o número de novos diagnósticos de infeção por VIH no ano 2013 (n=1464) mostre uma redução de 38,9% quando comparado com o registado em 2004 (n=2409), Portugal continua a ser o país da Europa ocidental com a taxa anual de novos diagnósticos mais elevada. (2, 3)

Deste modo, e perante a realidade que observamos em Portugal, urge reforçar as medidas de prevenção já existentes e fornecer outras que permitam continuar a baixar o número de novas infeções diagnosticadas anualmente.

Figura 3: Casos de infeção por VIH (1990-2014): distribuição segundo a categoria de transmissão e ano de diagnóstico – Fonte: *Infeção VIH/SIDA: a situação em Portugal a 31 de Dezembro de 2014* – INSA, DGS



D. INCAPACIDADE DAS MEDIDAS ACTUAIS DE PREVENÇÃO NO CONTROLO DA EPIDEMIA POR VIH

Hoje em dia, estão disponíveis testes de diagnóstico para a infecção por VIH com sensibilidade muito elevada; temos ao nosso dispor fármacos potentes, eficazes e com melhores perfis de efeitos secundários do que antigamente; para além de informação rigorosa que permite afirmar que o tratamento ajuda ao controlo da epidemia e melhora a saúde dos indivíduos afectados (vide, no subcapítulo da TasP, os estudos HPTN 052 e PARTNER), existem também resultados promissores relativamente à profilaxia pré-exposição para pessoas expostas a um risco elevado.

Apesar destes progressos, muitos dos indivíduos infectados com VIH não estão a receber tratamento. (8) A notificação de parceiros não é tão frequente como devia ser e alguns comportamentos de elevado risco têm aumentado, nomeadamente o sexo anal sem utilização de preservativo (mais comum em HSH). (9)

O risco aumentado para contrair a infecção por VIH pode relacionar-se com múltiplas variáveis: elevado número e simultaneidade de parceiros sexuais, uso inconsistente de preservativo, utilização de drogas injectáveis e/ou substâncias psicoactivas e presença de outras doenças sexualmente transmissíveis. (10) A lavagem rectal também aumenta a possibilidade de contrair o vírus (entre outros patogéneos), dado que o enema resulta numa perda de epitélio da superfície na mucosa rectal. Porém, é uma técnica comum entre HSH, principalmente em indivíduos que praticam sexo anal receptivo sem utilização de preservativo. (11) Sabe-se que a grande maioria das infecções entre HSH e uma proporção substancial de infecções adquiridas por mulheres heterossexuais deve-se, precisamente, à prática de sexo anal sem utilização de preservativo. (12, 13)

Alguns HSH acreditam que têm relações sexuais apenas com indivíduos com o mesmo estatuto serológico para VIH, mas essas presunções podem ser, na maioria das vezes, incorrectas. (14) Daí a realidade europeia nos mostrar que a maior proporção de diagnósticos no último ano foi em HSH (42%), sendo que o grosso das novas infecções se encontra na faixa etária dos 25 aos 29 anos.

A ONUSIDA propôs, em 2014, um objectivo para a *cascata de tratamento* do VIH denominado *90-90-90*, que visa, até 2020, diagnosticar 90% das pessoas infectadas por VIH, tratar com ARV 90% das pessoas diagnosticadas e alcançar, em 90% dessas pessoas, uma carga viral indetectável. Este ambicioso objectivo traduz-se em alcançar uma supressão da carga viral em 73% de todas as pessoas que vivem com o VIH.

Dados recentes mostram que mais de 90% da transmissão de novas infecções provém, essencialmente, de indivíduos diagnosticados mas que não estão ligados aos cuidados de saúde (69%) e de pessoas cuja infecção não foi diagnosticada (23%). (15) Para diminuir o número de pessoas que são diagnosticadas tardiamente são necessárias novas estratégias para que os serviços que providenciam testes de VIH alcancem novas áreas e maior número de pessoas. Para nos aproximarmos da meta das 90% de pessoas diagnosticadas, há que reunir esforços para alcançar os grupos populacionais mais afectados em cada contexto epidemiológico, adaptando-nos às suas necessidades específicas. Dada a importância da identificação oportuna da infecção por VIH e, conseqüentemente, o impedimento da sua transmissão em cadeia, o rastreio laboratorial da infecção passou a ser recomendado para todos os indivíduos com idade compreendida entre os 18 e 64 anos. (16)

Em Portugal, o seguinte quadro (Quadro 2) e gráfico (Figura 4) mostram que se está a traçar um caminho favorável em direcção ao cumprimento do objectivo da ONUSIDA. (17)

Quadro 2: Número de doentes em seguimento, em TARc, e respectiva carga vírica (Portugal, 2014)

	Doentes em seguimento*			TARc		Carga vírica (CV) (em doentes sob TARc)
	Total	Sem registo de TARc e/ou CV*	Com registo de TARc e CV	Sem TARc	Com TARc	CV < 50 cópias/mL
N	30956	3376	26580	4575	22005	17249
%	100	14,1	85,9	17,2	82,8	78,4

* Por ausência de dados, não foram consideradas as seguintes unidades hospitalares nesta análise: Centro Hospitalar Tâmega e Sousa, Hospital Fernando da Fonseca, Centro Hospitalar Barreiro/Montijo e Hospital de Portimão (Centro Hospitalar do Algarve)

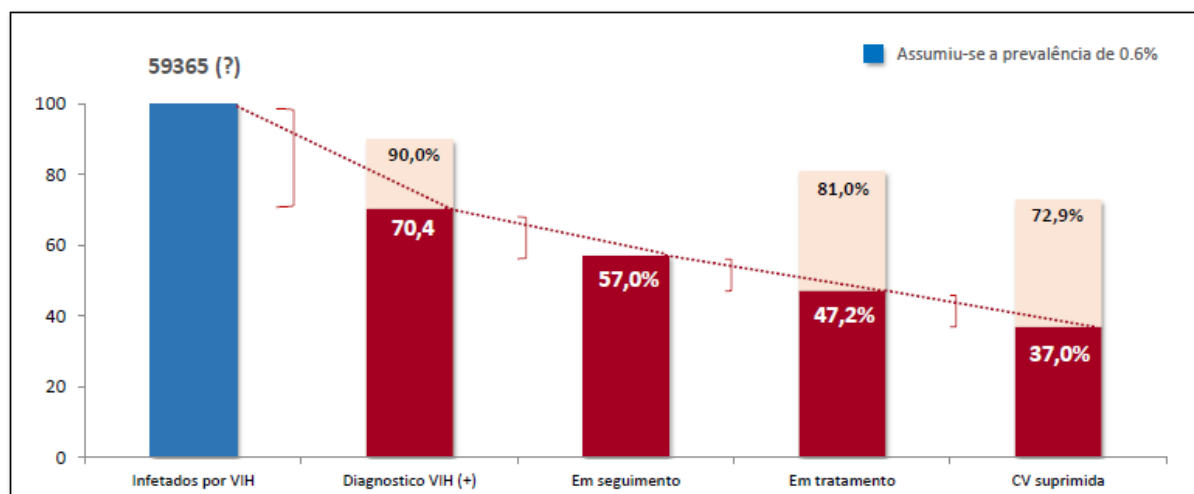


Figura 4: Cascata de tratamento em Portugal, 31/12/2014 – Fonte: INSA, Inquérito Hospitalar, SIVIDA 31/08/2015 (dados não publicados)

O novo paradigma da prevenção da infecção por VIH consiste numa abordagem biomédica e psicossocial, que pode passar pela circuncisão masculina, microbicidas vaginais, profilaxia pré e pós-exposição e tratamento como prevenção (TasP). (18) Para complementar, deve ser promovida a utilização do preservativo masculino e feminino, acesso seguro a seringas e prevenção focada em populações vulneráveis, como HSH, trabalhadores do sexo, utilizadores de drogas injectáveis, reclusos, indivíduos transgénero, entre outros. (4, 19)

O preservativo masculino continua a ser uma ferramenta barata e importantíssima no que diz respeito à prevenção da transmissão de VIH. No entanto, um modelo de 2014 sobre a transmissão de VIH entre HSH em Ontário (EUA) revelou que, de 693 novas infecções, 51% foram através de sexo anal com preservativo (considerando a eficácia estimada deste método de prevenção em 87,1%), mostrando um valor substancialmente mais elevado do que se esperaria. (20) A premência na aplicação do preservativo pode ser uma das causas do insucesso deste método, aumentando a probabilidade de complicações, nomeadamente rompimento, deslizamento, ou mesmo a não utilização do preservativo, o que compromete o seu valor preventivo contra doenças sexualmente transmissíveis. (21)

As medidas de prevenção de VIH devem ser consideradas de elevada prioridade para aumentar o impacto de intervenções parcialmente eficazes em populações e contextos específicos. Desenvolver um conjunto de estratégias (conforme o sumariado no Quadro 3) requer uma revisão crítica da epidemiologia de VIH em cada local, considerando as populações mais vulneráveis e aquelas que mais estão sujeitas à transmissão e aquisição do vírus, os veículos da infecção e as intervenções disponíveis para combater os factores de risco. (22)

A avaliação destes programas requer – depois de garantir equidade no acesso aos testes de diagnóstico para o VIH, tratamento e cuidados – uma análise minuciosa dos dados relativos à sua receptividade, adesão e retenção dos indivíduos, para além de números concretos relativos às novas infecções por VIH.

Quadro 3: Conjunto de intervenções e estratégias na prevenção e tratamento do VIH, para adultos e adolescentes (citado das orientações da OMS, 2015)

Intervenções essenciais ao nível da saúde	Estratégias essenciais para promover ambiente
1. Programa abrangente de promoção de preservativos e lubrificante	1. Políticas e legislação favoráveis e comprometimento financeiro, incluindo a descriminalização de comportamentos de populações-chave
2. Intervenções para redução de danos relativos ao uso de substâncias (nomeadamente programas de trocas de agulhas e seringas, bem como terapia de substituição de opióides)	2. Combater o estigma e a discriminação
3. Intervenções comportamentais	3. Envolvimento e capacitação da comunidade
4. Testes de VIH e aconselhamento	4. Combater a violência contra pessoas pertencentes a populações-chave
5. Tratamento e cuidados no VIH	
6. Intervenções no âmbito da saúde sexual e reprodutiva	
7. Prevenção e gestão de co-infecções e outras co-morbilidades, incluindo hepatites virais, tuberculose e doenças de saúde mental	

E. UTILIZAÇÃO DOS ANTI-RETROVIRAIS NA PREVENÇÃO DA INFECÇÃO POR VIH

A terapêutica anti-retroviral (TARV) e a sua disponibilidade generalizada em todo o mundo revolucionou a gestão e tratamento do VIH, bem como os resultados nos doentes. A infecção por VIH passou a ser uma condição crónica e gerível, ao invés de uma doença limitadora de uma vida normal e prolongada. (23)

Encontram-se disponíveis seis classes de medicamentos ARV: análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (INTR), análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (INNTR), inibidores da protease (IP), inibidores da cadeia da integrase (ITI), inibidores de fusão e inibidores do CCR5 (Anexo 1). Cada classe de fármacos actua no VIH de modo diferente, sendo que, por norma, se combinam duas a três classes para garantir um tratamento potente contra o vírus.

E.1. Transmissão vertical

A prevenção da transmissão mãe-filho é uma forma de tratamento como prevenção e a sua aplicação pode incluir PrEP e PEP, estando provado que o risco de transmissão se reduz até 99% quando estas medidas são implementadas. (24, 25) As grávidas infectadas com VIH correm o risco de transmitir o vírus durante a gravidez, o trabalho de parto ou a amamentação, pelo que, na ausência de intervenções preventivas, as taxas de transmissão variam entre 15 a 45%. (25)

A TARV deve ser iniciada em todas as mulheres infectadas por VIH, grávidas e puérperas a amamentar, independentemente do estadio clínico e da contagem de linfócitos

CD4⁺, sendo uma terapêutica para manter cronicamente. Uma vez fornecida a TARV, cumprem-se três objectivos sinérgicos: melhorar os resultados a nível de saúde individual; prevenir a transmissão de VIH da mãe para o filho (redução do risco para menos de 5% em bebés amamentados, e menos de 2% se não amamentados); e prevenir a transmissão horizontal do VIH da mãe para um parceiro sexual não infectado. (1, 25)

Desde 2009, a TARV dirigida às grávidas permitiu evitar cerca de 900 000 novas infecções em crianças, sendo que, em 2013, 67% das grávidas seropositivas a nível mundial receberam profilaxia ARV. (25) Na Europa, o número de casos de transmissão mãe-filho tem decrescido constantemente entre 2005 e 2014, mantendo-se (em conjunto com a transmissão por infecção nosocomial e transfusão sanguínea) em percentagem inferior a 1% dos novos diagnósticos. Em Portugal, foram diagnosticadas em 2014 seis novas infecções por VIH em crianças entre os 0 e os 7 anos, cujo modo de transmissão foi mãe-filho. (2, 3)

E.2. Profilaxia pós-exposição (PEP)

A utilização de fármacos anti-retrovirais para prevenir a infecção por VIH através da profilaxia pós-exposição (PEP) foi recomendada desde que se descobriu que a zidovudina estava associada a uma redução em 81% da probabilidade de adquirir VIH após exposição percutânea em trabalhadores nos cuidados de saúde, num estudo realizado há mais de duas décadas. (26)

Ao longo do tempo, as indicações da PEP tornaram-se mais abrangentes, incluindo, actualmente, exposição ocupacional, exposição não ocupacional, relações sexuais não consentidas e violação. (26) A PEP tem uma duração de quatro semanas e está recomendada pela EACS de acordo com o seguinte regime: **TDF/FTC** (alternativa: **ZDV/3TC**), sendo que o terceiro ARV a adicionar será **RAL (2id)**, **DRV/v (id)** ou **LPV/v (2id)**. (27)

No caso da exposição sexual, alguns dos indivíduos que se apresentam para fazer PEP tiveram apenas um contacto de risco com VIH, mas a verdade é que muitos utilizadores mantêm-se constantemente sob um risco elevado de infecção. (29) Apesar do conhecimento e utilização da PEP por HSH em Portugal ser baixo (28), outros estudos revelam alguns dados preocupantes. Um inquérito realizado com HSH australianos durante nove anos mostrou que os indivíduos que recorreram à PEP teriam mais probabilidade de vir a ter um parceiro seropositivo de longa duração, múltiplos parceiros sexuais e/ou praticar sexo anal com parceiros casuais, comparativamente a HSH que não fizeram PEP. (29) Já na Holanda, um estudo coorte revelou uma incidência de VIH de 6,4 por 100 pessoas-ano entre HSH que utilizaram PEP entre 2000 e 2009. (30) Uma regressão logística multivariada no Reino Unido, com 8896 HSH a quem foi disponibilizada PEP entre 2011 e 2013, concluiu que a profilaxia foi repetida em 1213 indivíduos (máximo de vezes=13), sendo que 3990 tinham idades entre os 25 e os 34 anos e 2% foram diagnosticados com VIH entre 4 e 16 meses após receberem PEP pela última vez. (31)

Considerando o elevado risco a que, muitas vezes, os utilizadores recorrentes da PEP estão expostos, urge analisar cada caso e ponderar outras estratégias que lhes permitam minimizar o risco – a PrEP é uma delas. Para além do aconselhamento e eventual referência (no caso dos UDI, por exemplo), abordar a importância de uma estratégia racional como a PrEP pode trazer um conforto substancial ao indivíduo. É fundamental que os médicos avaliem as razões do risco e, caso se mantenha e a pessoa possa beneficiar da PrEP, deve ser sugerida a transição. Após 28 dias de PEP, será prudente, em circunstâncias ideais, aguardar quatro ou mais semanas para monitorizar os utilizadores de PEP para a infecção aguda por VIH, antes de iniciar PrEP.

Importa lembrar que evitar a repetição de esquemas de PEP evitará os custos que lhe estão associados, e que, depois de uma boa avaliação, uma transição para PrEP pode trazer um

impacto directo e positivo na saúde mental, diminuindo sentimentos de ansiedade, culpa e medo associados ao sexo com elevado risco e à possibilidade de ficar infectado por VIH. (32)

E.3. Tratamento como prevenção (TasP)

Numa era em que a prevenção contra o VIH vai além de medidas sócio-comportamentais, ferramentas como os mais recentes ARV podem ajudar a atingir níveis de protecção impensáveis há poucos anos. À falta de uma vacina que impeça um indivíduo de adquirir o vírus, outros meios de prevenção têm de ser explorados.

O tratamento como prevenção (TasP) baseia-se na utilização dos ARV que impedem a replicação do vírus para diminuir a consequente transmissão do mesmo. (33) Isto é, o efeito da TARV nos indivíduos portadores de VIH é diminuir a carga viral que, por si só, resulta na diminuição da sua infecciosidade.

A TARV deve ser iniciada em todos os adultos, adolescentes e crianças com VIH, independentemente da contagem de células CD4⁺ e do estadio da doença. (1) Devem ser feitos esforços de modo a reduzir o tempo entre o diagnóstico e o início da TARV, de forma a melhorar os resultados na saúde nos doentes. Uma vez iniciada a TARV, a monitorização clínica e laboratorial é de extrema importância, permitindo avaliar a sua eficácia através da diminuição da carga viral ao longo do tempo. (5)

O ensaio clínico randomizado HPTN 052, nos EUA, permitiu avaliar a capacidade da TARV em interromper a transmissão do VIH de indivíduos seropositivos para os respectivos parceiros sexuais, mostrando uma redução de 96% na transmissão do VIH entre estes casais serodiscordantes. (33, 34) O estudo PARTNER – uma coorte observacional e multicêntrica realizada em 75 locais diferentes na Europa – tentou também avaliar a taxa de transmissão de

VIH em casais serodiscordantes (heterossexuais e HSH) durante períodos em que o preservativo não era utilizado de forma consistente e estando o parceiro seropositivo em TARV, com carga viral suprimida. Os resultados mostraram a ausência de transmissões de VIH após vários anos de relações sexuais sem preservativo, cujo parceiro seropositivo estava em TARV e tinha carga viral inferior a 200 cópias/mL. No entanto, é necessária mais informação para estimar o risco de transmissão, nomeadamente em HSH, pelo que está a decorrer o estudo PARTNER2 até 2017. (35)

Apesar dos resultados positivos nestes estudos, há que ter em consideração que a adesão à TasP a nível individual afectará, conseqüentemente, a efectividade enquanto ferramenta de prevenção para VIH a nível populacional. Enquanto as desigualdades no conhecimento acerca do vírus, os custos do tratamento e as percepções de risco podem ser potenciais barreiras à TasP, a partilha na tomada de decisões dentro de um casal é um factor facilitador para o uso efectivo da mesma. (36)

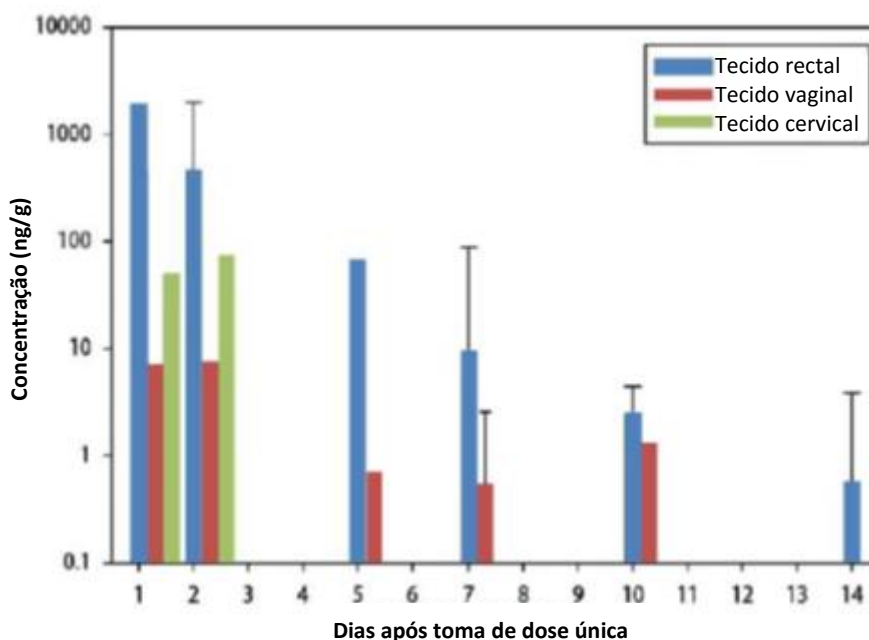
Se um indivíduo seropositivo interromper o tratamento está a comprometer, automaticamente, a eficácia da TasP, pelo que esta deve ser sempre acompanhada de intervenções que garantam a continuidade da terapêutica, a boa adesão à mesma e a permanência nos cuidados de saúde. (37)

F. A PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO COMO NOVA FERRAMENTA DE PREVENÇÃO

A PrEP (profilaxia pré-exposição) consiste na utilização da medicação ARV em indivíduos não infectados por VIH, antes da exposição ao vírus, de forma a diminuir a probabilidade de ser infectado. (38)

O tenofovir disoproxil fumarato (TDF) é considerado um fármaco seguro quando usado no tratamento do VIH (39, 40). Atinge elevadas concentrações a nível genital (41) e tem uma elevada barreira genética à resistência (42, 43). As concentrações de TDF são particularmente altas na mucosa rectal, mais do que na cervical ou vaginal (44) (Figura 5), o que pode garantir protecção dos indivíduos que se expõem a VIH através de sexo anal receptivo, incluindo HSH e mulheres hetero ou bissexuais.

Figura 5: Concentrações medianas de tenofovir (ng/g) na mucosa rectal, vaginal e cervical, 14 dias após toma oral de dose única de TDF/FTC



Apesar da constante investigação, nomeadamente acerca de novos agentes e formulações, bem como diferentes formas de alcançar um público-alvo, apenas se encontra aprovado para efeitos de PrEP (desde 2012, pela FDA) o Truvada® (TDF/FTC), numa formulação diária de 300mg/200mg, devendo ser usado em conjunto com outros métodos preventivos, nomeadamente o preservativo. (45, 46)

Perante a realidade que se observa na epidemiologia da infecção por VIH, a PrEP é uma ferramenta a considerar e a otimizar.

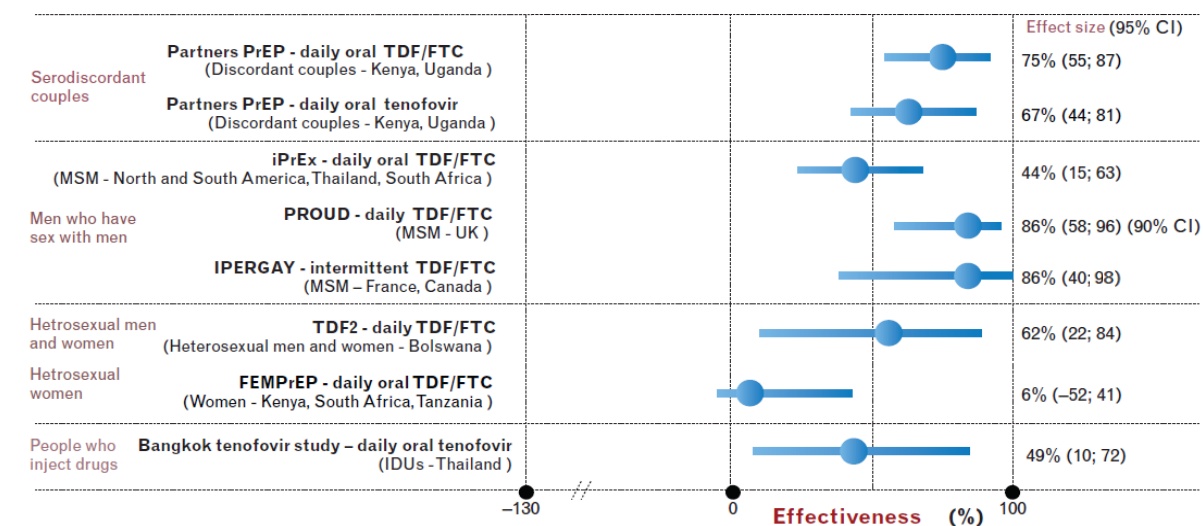
F.1. Revisão dos estudos existentes

- Eficácia

A eficácia da PrEP para prevenir a transmissão sexual do VIH – baseada na utilização de tenofovir disoproxil fumarato (TDF) ou na sua combinação com emtricitabina, TDF/FTC – foi demonstrada em modelos animais. (47, 48)

Vários estudos em contextos variados (Figura 6) demonstraram que a PrEP em formulação oral com TDF ou TDF/FTC, efectuada diária ou intermitentemente, é segura, bem tolerada e eficaz em populações com risco acrescido de infecção VIH, particularmente HSH e mulheres transgénero (6, 7, 49, 50), casais serodiscordantes (51), homens e mulheres heterossexuais que vivem em zonas de epidemia generalizada (52, 53) e utilizadores de drogas injectáveis (54). Estes estudos demonstraram uma diminuição no risco relativo para contrair a infecção pelo VIH que variou entre os 6 e os 86%. (6, 7, 49, 51-54) A elevada adesão à medicação, baseada nos níveis de TDF/FTC detectados no plasma nas visitas planeadas durante o estudo, associou-se a uma eficácia de 92% num dos estudos. (49)

Figura 6: Evidência clínica da PrEP oral (Abril 2015) – adaptado de Mayer et, et al. *Curr Opin HIV/AIDS*, 2015 e Abdool Karim et al, *AVAC Report*, 2014



O estudo Bangkok Tenofovir foi realizado entre 2005 e 2010, com 2413 participantes entre os 20 e os 60 anos, todos seronegativos para o VIH e utilizadores de drogas injectáveis no ano anterior. A PrEP consistiu na toma oral, diária, de TDF (ou placebo), tendo mostrado uma eficácia de 48,9% na redução da incidência do VIH. (54)

Entre 2007 e 2010, o estudo TDF2 contou com 1219 homens e mulheres heterossexuais de Botswana, que receberam TDF/FTC em formulação oral, diariamente (ou placebo). Embora tenha havido uma diminuição considerável da densidade óssea no grupo sujeito a TDF/FTC, a eficácia na redução da incidência do VIH foi de 62,2%. (52) O estudo FEM-PrEP, realizado entre 2009 e 2011 com 2120 mulheres africanas, VIH-negativas, consistiu na administração oral e diária de TDF/FTC (ou placebo). Através das regulares visitas para o estudo e da mensuração dos níveis do fármaco no plasma, verificou-se que menos de 40% das mulheres não infectadas evidenciavam uso recente do fármaco para profilaxia. Apesar do aconselhamento e incentivos à toma da PrEP, a adesão foi baixa e o estudo parou antes da data

prevista, tendo em conta os efeitos secundários provocados e a baixa eficácia revelada – 6%.

(53)

Em casais serodiscordantes, realizou-se no Quênia e Uganda, o estudo Partners PrEP, com 4758 casais a participar entre 2008 e 2010. Durante 36 meses, foi fornecido aos parceiros seronegativos TDF, TDF/FTC ou placebo, para toma oral diária, tendo a eficácia na redução da infecção por VIH em homens e mulheres ficado em 67% para o TDF e em 75% para TDF/FTC.

(51)

Os dados mais relevantes e convincentes surgiram nos estudos com HSH. O estudo iPrEx foi realizado com 2499 indivíduos VIH-negativos, todos homens ou mulheres transgénero, que têm sexo com homens. Em 6 países diferentes, entre 2007 e 2009, os participantes receberam TDF/FTC (ou placebo) para toma oral e diária. Os resultados mostraram uma redução da incidência do VIH em 44%, valor provavelmente relacionado com a baixa adesão, dado que apenas em 51% dos participantes no grupo de TDF/FTC foi detectado o fármaco no plasma. (49) Entre 2012 e 2014 decorreram os estudos IPERGAY e PROUD, com HSH que praticavam sexo anal sem preservativo. No primeiro estudo, os 400 participantes da França e Canadá deveriam tomar uma formulação oral de TDF/FTC de forma intermitente, isto é, antes e depois da actividade sexual. Os participantes tomaram, em média, 15 comprimidos por mês, e a redução relativa da infecção no grupo TDF/FTC foi de 86%. (7) O segundo estudo, realizado no Reino Unido, consistiu na administração oral e diária de TDF/FTC em 544 participantes – a um grupo de imediato e, a outro, após um ano – sendo que os resultados mostraram uma redução relativa da incidência do vírus de 86%. (6)

A PrEP mostrou ainda 100% de eficácia numa publicação recentemente divulgada acerca da caracterização dos padrões de utilização da PrEP numa clínica em São Francisco, EUA (o *Kaiser Permanente Medical Center*). Entre Julho de 2012 e Fevereiro de 2015, de 657 indivíduos a fazer PrEP (99% dos quais HSH), nenhum adquiriu a infecção pelo VIH, o que

sugere a qualidade desta ferramenta de prevenção numa população vulnerável como os HSH.
(50)

Na PrEP, a adesão à terapêutica é essencial para reduzir a incidência de VIH nos que iniciam a profilaxia, ou seja, é condição primária para a sua eficácia. Em vários ensaios clínicos a adesão foi baixa (Anexo 2), e muitas vezes esteve associada a outros factores como o abuso de substâncias, a falta de apoio do parceiro/a, o longo período de tempo dos estudos, o estigma, e a baixa percepção do risco para a infecção por VIH. (55-57) Tendo em conta estes aspectos, é admissível que a adesão à PrEP seja maior em contextos “reais”, i.e., fora de ensaios clínicos, em que o indivíduo sabe que o fármaco é realmente eficaz na prevenção da aquisição do vírus. O estudo de São Francisco (50), realizado em contexto “real”, também apoia esta ideia.

Os indivíduos expostos a um risco considerável para contrair VIH passam por períodos de menor e de maior risco (58), pelo que uma adesão elevada em períodos de grande risco é muito importante para maximizar a eficácia da PrEP.

Em suma, vários factores se associam à eficácia da PrEP: adesão e regularidade da administração, e detecção plasmática dos fármacos; populações sujeitas a um risco elevado, nomeadamente HSH e UDI; forma de administração da PrEP, que pode ser contínua ou intermitente; contexto social, no que se refere ao estigma e à aceitação da própria infecção pelo VIH.

- Segurança

A PrEP mostrou um perfil de tolerância favorável nos estudos realizados recentemente. Dor abdominal, cefaleias e perda de peso foram alguns dos efeitos secundários mais comuns nos estudos com TDF/FTC. (59) Contudo, estas reacções adversas consideradas pouco graves

desaparecem após 1-2 meses de PrEP. Outros efeitos secundários mais graves foram relatados, entre eles alterações na distribuição da gordura corporal (59), diminuição da função hepática (53, 54) e diminuição da densidade mineral óssea, principalmente ao nível da coluna vertebral, mas também no osso coxal, embora sem risco de fractura. (60, 61) Apesar de ter sido também mencionada diminuição da função renal (62, 63), a mesma foi integralmente restabelecida com a descontinuação da PrEP. Raramente foram observados efeitos secundários descritos como muito graves e potencialmente fatais, como acidose láctica, hepatomegália grave com esteatose hepática. (59) Um estudo recente mostrou também que não se observou, devido à PrEP, alteração da frequência ou magnitude da resposta imunológica específica ao VIH em indivíduos seronegativos expostos ao VIH-1. (64)

Tendo em conta que a eficácia da PrEP está directamente correlacionada com a adesão à terapêutica, torna-se essencial avaliar de perto os indivíduos no que diz respeito aos efeitos secundários da profilaxia.

Futuramente, outras formulações possíveis para a PrEP, com tenofovir alafenamida fumarato (TAF) em vez de TDF podem passar por implantes subcutâneos, e garantir perfis de segurança mais agradáveis. (65) O maraviroc, um inibidor do CCR5, tem um excelente perfil de segurança e atinge boas concentrações nos tecidos genitais (66), estando já a ser testado para efeitos de PrEP em formulação única ou juntamente com TDF ou FTC. (67) Dado que se trata de um fármaco que não é primeira linha para o tratamento da infecção VIH, caso surjam resistências enquanto utilização na PrEP e se ocorrer seroconversão, o impacto no início do tratamento não será grande, já que outras classes de fármacos são preferidas para o esquema terapêutico inicial.

Outro modelo promissor para a profilaxia são injeções com tempo de semivida longo, o que permitirá ultrapassar barreiras como a dificuldade de adesão à terapêutica com um comprimido diário. Um exemplo que já está a ser testado são injeções intramusculares de

rilpivirina e cabotegravir, mensais ou trimestrais. (68) Num ensaio clínico em humanos seronegativos para a infecção VIH, doses únicas de rilpivirina foram bem toleradas, atingiram o pico da concentração numa semana, e mantiveram níveis aceitáveis plasmáticos e genitais, mensuráveis ao dia 84º dia. (69) Noutro estudo com voluntários saudáveis, a rilpivirina alcançou maiores concentrações a nível rectal do que vaginal e cervical e a supressão viral num modelo ex-vivo foi apenas atingida no tecido rectal. (70) Relativamente ao cabotegravir, estudos em macacos mostraram elevados níveis de protecção contra o vírus, de forma que a correlação da posologia em humanos poderia ser trimestral. (71) Uma vez juntos, estes dois fármacos não têm interacções farmacocinéticas relevantes, pelo que são agentes promissores para serem coadministrados enquanto PrEP. (72)

O desenvolvimento de resistências a fármacos por VIH, mais concretamente em contexto de PrEP, apesar de raro, é uma preocupação relevante. Iniciar PrEP na presença de infecção por VIH é contra-indicado, pelo que o teste serológico deverá ser sempre efectuado antes de se começar a profilaxia pré-exposição. Porém, em fase aguda de infecção e estando em período janela, os testes podem não fornecer um resultado fiável. Nesses casos, a elevada carga viral presente no sangue proporciona boas condições para a criação de resistências, sendo que a maioria das ocorrências de resistência em utilizadores de PrEP – com mais mutações relacionadas com FTC do que TDF – foi devida à infecção prévia, não diagnosticada, por VIH. (73) O aumento da frequência de comportamentos de risco associados a VIH durante a PrEP também sugere o aumento de resistências. (74)

No estudo Bangkok Tenofovir não foram detectadas resistências, enquanto que no iPrEx foram notificadas duas (mutação M184V/I), no PROUD outras duas (M184V/I), duas no Partners PrEP (K65R e M184V), uma no TDF2 (K65R e M184V), e cinco no FEM-PrEP (M184V) – três das quais provavelmente previamente transmitidas e não adquiridas em PrEP.

Em Fevereiro de 2016 foi apresentado o primeiro caso de infecção por VIH num indivíduo com elevada taxa de adesão à PrEP. (75) O homem de 43 anos, embora com dados clínicos e farmacocinéticos que sugeriam adesão contínua e prolongada ao Truvada[®], foi infectado por uma estirpe de vírus resistente a TDF/FTC.

Uma baixa adesão à PrEP proporciona uma protecção reduzida contra VIH e aumenta o risco de infecção através de estirpes resistentes, o que poderá limitar as opções futuras de tratamento. Contrariamente, uma elevada adesão impede a maioria das infecções, pelo que travar totalmente a transmissão do vírus é a única forma de prevenir as resistências. (76, 77)

No entanto, apesar destas realidades serem dificilmente comparáveis (pois há milhões de pessoas em TARV e apenas alguns milhares em PrEP), um conjunto de modelos matemáticos estimou que, vinte anos após a introdução da PrEP, a maioria das infecções resistentes aos fármacos se deva à TARV (50-63%), 40-50% serão resistências transmitidas, e menos de 4% serão devidas à PrEP. (78)

- Mudanças nos comportamentos de risco/compensação do risco

Com a disponibilidade e utilização da PrEP, surgiram algumas preocupações relativamente à desinibição comportamental e à compensação do risco. Estes dois modelos tentam explicar o porquê da PrEP poder aumentar os comportamentos de risco, quer seja por ter mais parceiros sexuais de alto risco ou passar a ter relações sexuais sem preservativo. (79, 80) Deve ter-se em conta que a PrEP faz parte de um conjunto de ferramentas de prevenção, devendo ser utilizada em conjunto com o preservativo. Como tal, a sua prescrição deve englobar aconselhamento para o uso do mesmo, bem como para a redução do risco em geral.

Vários estudos demonstraram que os comportamentos de risco relacionados com o VIH, tais como o número de parceiros sexuais ou o sexo anal receptivo sem utilização de preservativo, se mantiveram ou diminuíram. (6, 7, 50, 52, 81-84) Porém, não se sabe se estes resultados se devem ao facto de os grupos escolhidos serem bastante específicos e também por terem um repetido aconselhamento comportamental durante o acompanhamento nos estudos.

Os principais candidatos à PrEP estão, naturalmente, sujeitos a um risco elevado de exposição a VIH (quando correctamente seleccionados), pelo que estes resultados sugerem que a compensação do risco não seja uma grande preocupação quando são regularmente acompanhados por programas de educação sexual que visam reduzir os comportamentos menos seguros.

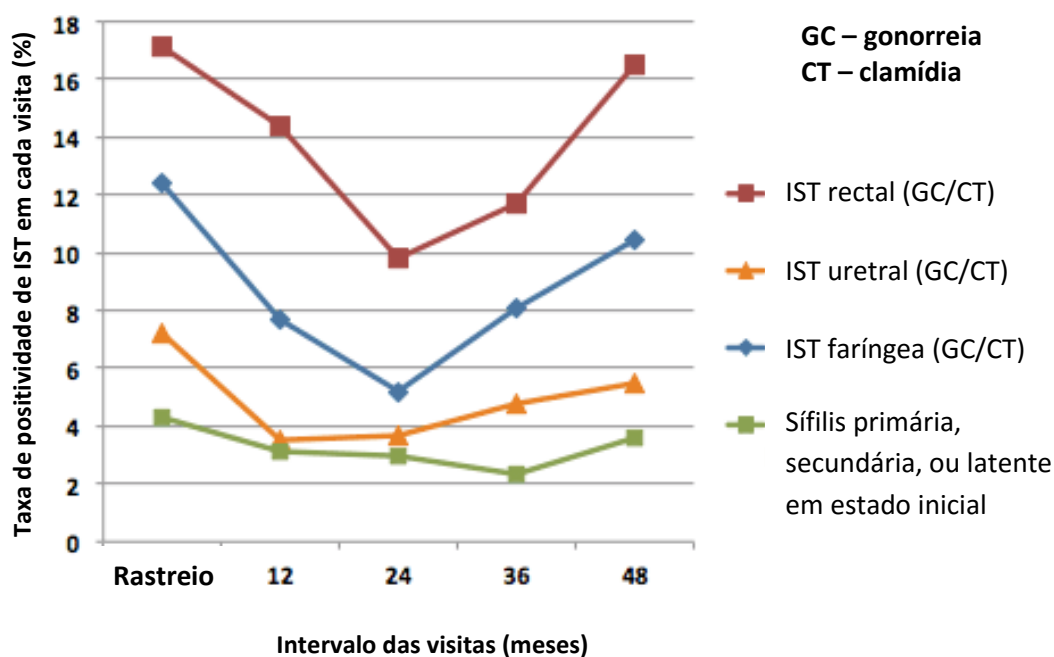
- Impacto da PrEP noutras IST

Também relacionadas com as eventuais mudanças de comportamento sob PrEP estão outras infecções sexualmente transmissíveis (IST). Considerando que, por exemplo, a infecção recente por sífilis pode estar associada com a infecção por VIH (85), é necessário ter em conta a importância do diagnóstico destas patologias e, mais uma vez, do aconselhamento comportamental que deve ser providenciado aos indivíduos a fazer PrEP.

Na maioria dos estudos, as IST mais notificadas incluíram gonorreia, clamídia, sífilis e herpes genital. As taxas foram geralmente altas, embora sem diferença estatisticamente significativa quando comparadas com os grupos de controlo: é o caso do Partners PrEP, do iPrEx, PROUD e IPERGAY. (6, 7, 49, 51) Em contextos de “vida real”, para além da coorte de São Francisco (EUA), em que, após 6 meses de PrEP, 30% dos utilizadores tinham sido diagnosticados com alguma IST, e 50% após 12 meses, no projecto PrEP DEMO (EUA) houve

uma variação interessante dependendo da infecção em causa, porém com uma incidência global de IST (90 por 100 pessoas-ano) a manter-se estável durante o todo o seguimento. (Figura 7) (86)

Figura 7: Taxa de positividade de IST em cada visita no *follow-up* (*The US PrEP Demo Project*, 2015)



Apesar de alguns indivíduos em PrEP se recordarem, com a toma de cada comprimido, que continuam expostos a riscos, tomando por isso precauções adicionais, outros assumem – apesar do aconselhamento – que a PrEP lhes confere uma protecção virtual que, na verdade, não abrange outras IST para além de VIH, aumentando os comportamentos de risco. (87) Por isso, é de extrema importância que, com estas elevadas taxas de infecções, a PrEP garanta uma monitorização com programas de diagnóstico e aconselhamento relativamente a comportamentos de risco e outras IST. Neste caso, a PrEP traz outros benefícios como o diagnóstico prévio de IST, já que é feita a monitorização das mesmas pelo menos a cada seis

meses. Indivíduos que não faziam o teste com regularidade e que poderiam contribuir para a transmissão de IST se não tratados, têm agora possibilidade de, sendo diagnosticados, fazer tratamento e impedir a propagação dessas infecções.

Curiosamente, a PrEP pode ter também um efeito directo na incidência de algumas IST, dado que alguns estudos sugerem que a toma diária de TDF/FTC reduz a possibilidade de adquirir o vírus herpes simplex do tipo 2 e o vírus da hepatite B (88, 89), bem como o aparecimento de úlceras nos indivíduos já infectados pelo vírus herpes simplex. (90)

F.2. Recomendações aprovadas para a utilização

Baseando-se nos resultados obtidos durante os ensaios clínicos, a FDA aprovou em Julho de 2012 o Truvada® (TDF/FTC) para “reduzir o risco da infecção VIH em indivíduos não afectados, sujeitos a um elevado risco de infecção e que se possam envolver sexualmente com parceiros seropositivos”. (45) Já a OMS, preconiza nas suas mais recentes recomendações (de Setembro de 2015) que a PrEP deve ser disponibilizada a indivíduos sujeitos a um risco substancial de infecção VIH como método adicional de um conjunto de ferramentas de prevenção (recomendação forte e com evidência de elevada qualidade) (1), ou seja, incluindo também testes para o VIH e outras IST, aconselhamento e intervenções para redução do risco, distribuição e incentivo da utilização de preservativos e lubrificantes, disponibilização de TARV para os seropositivos e circuncisão masculina voluntária.

O conceito de risco substancial permite não limitar as recomendações apenas a grupos específicos, sendo caracterizado por uma “incidência de VIH superior a 3 por 100 pessoas-ano, na ausência de PrEP”. (1) Em vários estudos, os participantes tinham uma incidência de VIH que variava entre 3 e 9 por 100 pessoas-ano, mas os limiares de decisão para disponibilizar

PrEP devem depender de um conjunto de factores, nomeadamente os recursos disponíveis, os custos relativos, a exequibilidade e a procura da PrEP em determinado contexto ou sociedade.

O impacto da PrEP na saúde pública não depende só do número de pessoas que dela beneficia, mas também dos que trata. Uma vez que o risco de infecção não é uniforme e que há indivíduos mais vulneráveis do que outros, a priorização desta ferramenta dentro dos que estão expostos a um maior risco é de extrema importância para maximizar o seu impacto e custo-efectividade globais. (91) Tendo em conta que é um desafio avaliar o risco de um indivíduo perante a infecção VIH e que os serviços de saúde, concretamente os médicos, têm dificuldade em fazê-lo (92), são necessárias ferramentas que ajudem a decifrar aqueles que mais podem beneficiar da PrEP. (Anexo 3)

Potenciais candidatos à PrEP terão de ser individual e extensivamente avaliados e incluem: HSH que praticam sexo anal sem preservativo, transgéneros masculinos ou femininos que constatem comportamentos de elevado risco, utilizadores de drogas injectáveis, indivíduos seronegativos com parceiro VIH-positivo (casais serodiscordantes), indivíduos que praticam sexo transaccional (em troca de dinheiro, drogas, alojamento, entre outros), que utilizam drogas recreativas associados a comportamentos de alto risco, que foram diagnosticados com mais do que uma IST anogenital no último ano, ou que se sujeitaram a PEP uma ou mais vezes, mantendo comportamentos de elevado risco. (93)

É importante ter em conta que a PrEP não deve ser feita cronicamente – não é uma ferramenta a longo-curso, mas sim uma intervenção adicional de protecção contra VIH durante períodos de risco comportamental elevado. Regimes pericoitais, tal como foi testado no estudo IPERGAY (7), podem ter um papel importante no período de abandono da profixalia pré-exposição.

Antes de iniciar a PrEP, deve ser feita uma avaliação pré-tratamento cuidada, de modo a determinar a elegibilidade para a terapêutica: fazer um teste de VIH, que deve ser negativo; a

clearance de creatinina deve ser igual ou superior a 60 mL/min (pela fórmula de Cockcroft-Gault); serologias para hepatites A, B e C, e imunizar/tratar se for necessário; testar para IST, nomeadamente sífilis, gonorreia e clamídia; analisar a urina para descartar proteinúria. (93, 94)

O regime recomendado de Truvada® (TDF 300 mg + FTC 200 mg) é de um comprimido diário, por via oral. A primeira prescrição deve ser para 30 dias, sendo que a segunda pode ser para 60 dias e as seguintes para 90 dias. Contudo, só podem ser fornecidas após um teste de VIH negativo, juntamente com outras medidas de monitorização, que incluem: avaliar adesão à terapêutica, providenciar aconselhamento para a redução do risco, fornecer preservativos, controlar efeitos secundários e fazer testes laboratoriais (IST a cada 6 meses, ou caso haja sintomas; hepatite C anualmente; função renal 3 meses após o início e depois a cada 6; análise sumária da urina anualmente). (93)

F.3. Aceitabilidade e exequibilidade prática

O acesso à PrEP proporciona oportunidades para aceder aos cuidados de saúde e indivíduos expostos a um risco substancial da infecção VIH estão, muitas vezes, afastados de um contacto médico regular. (1)

Aumentar o conhecimento acerca da eficácia e segurança da PrEP em grupos expostos a um alto risco, bem como entre profissionais de saúde, é um passo importante para a aceitabilidade desta ferramenta. É necessária mais investigação para compreender de que modo as mensagens sobre PrEP afectam a aceitabilidade, e também como é que as redes sociais e geossociais de carácter sexual podem facilitar a consciência e auto-referenciação para a PrEP. (95, 96) A promoção da PrEP de forma saudável e transparente, enquanto escolha pessoal e

responsável para prevenção da infecção VIH, pode ajudar a reduzir o estigma e, ao mesmo tempo, a aumentar a sua aceitabilidade.

Embora com resultados desequilibrados mediante as populações, região geográfica e contextos de investigação, a aceitabilidade da PrEP foi reportada em vários estudos internacionais, mostrando que os indivíduos revelaram um interesse substancial em aceder à PrEP enquanto método adicional de prevenção para o VIH. (38) Um estudo transversal com HSH realizado na Escócia, País de Gales, Irlanda e Irlanda do Norte identificou um baixo conhecimento acerca da PrEP (34,5%), apesar de mais de metade da amostra (58,5%) estar disposta a utilizá-la caso fosse aprovada. (97) Em Portugal, outro estudo transversal publicado em 2015 sobre a aceitabilidade da PrEP em HSH (98) revelou que: 57% da amostra sabiam o que era a PrEP; 42% estariam predispostos a iniciar PrEP caso estivesse disponível; 48% estariam interessados em participar em ensaios clínicos com PrEP; e 55% mostraram um risco elevado para a infecção VIH e estariam elegíveis para a iniciar.

Relativamente aos profissionais de saúde, um estudo nos EUA e Canadá com médicos infecciosistas (99) mostrou que 74% eram a favor da sua utilização em indivíduos expostos a elevado risco, mas 34% revelaram não considerar a PrEP relevante para a sua actividade clínica e apenas 9% haviam prescrito Truvada®. Em Portugal, um estudo transversal por via de questionário *online* (100) revelou que 51% dos médicos (infecciosistas, na maioria) consideraram ter um conhecimento médio ou elevado acerca da PrEP, sendo que as maiores preocupações se prendiam com o aumento da incidência de outras IST, bem como o aparecimento de resistências. Para além disso, 75% consideraram que a PrEP deveria ser disponibilizada em Portugal, tendo apontado como maior barreira a falta de conhecimento e informação dos prestadores de serviços de saúde.

Na Europa, e mais concretamente em Portugal, a aprovação de recomendações e regulamentação neste sentido poderá aumentar a consciencialização acerca da PrEP,

aumentando a confiança dos médicos em recomendar ou prescrever apropriadamente, e preparando um caminho para a análise da forma de cobertura das despesas (por exemplo, através de um sistema de co-pagamento do serviço público com seguradoras privadas).

A PrEP – através da toma oral e diária de um comprimido de TDF/FTC – já foi testada em vários estudos com HSH, transgéneros, UDI, casais serodiscordantes e homens e mulheres heterossexuais. Tendo em conta que a viabilidade pode ser avaliada através de indicadores como a quantidade de candidatos, o número de elegíveis, de seleccionados e dos que se mantêm efectivamente no estudo (101), provou-se que é exequível a implementação da profilaxia pré-exposição em diferentes contextos. (1)

Depois de garantida a aceitabilidade, os ensaios abertos (i.e., *open-label*) também mostraram que as taxas de adesão são maiores, uma vez que os participantes sabem exactamente o que está a ser administrado, dando-lhes mais confiança. Considerando que os estudos iPrEx e Partners PrEP (49, 51) tentaram reproduzir e reflectir circunstâncias da vida real, os resultados mostraram que é possível implementar a PrEP tanto em homens como em mulheres.

Em Portugal, num estudo (102) com uma amostra de quase um milhão de HSH, 59,3% dos indivíduos estaria elegível para PrEP (segundo critérios da *New York State Department of Health AIDS Institute*). São números consideráveis, dado que revelam uma taxa elevada de comportamentos de risco (por exemplo, sexo anal sem preservativo) (103), cujos indivíduos poderiam beneficiar da PrEP, dado o seu potencial enquanto ferramenta de prevenção neste grupo específico.

Perante estes dados, importa também salientar que, uma vez recomendada a PrEP de forma mais alargada, deverá haver um maior compromisso com os cuidados de saúde e, pelo menos, um alerta regular para um maior cuidado com os comportamentos de risco.

F.4. Estudos de custo-efectividade

Apesar dos benefícios já provados em vários estudos acerca da eficácia da PrEP, há decisões económicas que têm de ser tomadas para determinar quem beneficiará mais da profilaxia, como é que a mesma pode ser distribuída de forma segura e eficiente, e que tipo de sistema de saúde integrará a sua implementação com sucesso. Como tal, é necessária informação contextualizada em vários grupos epidemiológicos, bem como análises acerca da melhor forma de distribuição da PrEP e projecções relativas às infraestruturas e recursos humanos necessários em cada modelo. As preocupações perante os custos promovem a realização de estudos de custo-efectividade. Estes estudos analisam o que acontece na “vida real”, relacionando o custo com a efectividade do tratamento, isto é, o impacto desse efeito numa determinada população, que é medida em anos de vida ganhos (QALYs).

Os estudos de custo-efectividade sobre a PrEP oral utilizam uma diversidade de indicadores, estimando o custo por infecção VIH evitada, o custo por QALY ganho, o custo por DALY evitado, o custo anual por salvar uma vida e os anos de PrEP por infecção evitada. (104) É importante também ter em conta o contexto epidémico, o nível de adesão individual, os programas de acompanhamento na PrEP e as estratégias de priorização. (91)

O limiar de incidência do VIH para o qual a implementação da PrEP permitirá economizar custos variará dependendo dos custos relativos da PrEP *versus* tratamento da infecção VIH e da eficácia antecipada da profilaxia pré-exposição. (1) Em algumas situações, a PrEP poderá ser uma ferramenta economizadora mas, considerando os seus custos directos e indirectos, outras intervenções poderão ser ainda mais rentáveis e adaptáveis a um determinado contexto.

Segundo a OMS, o Truvada[®] (produzido pela farmacêutica Gilead) tem, actualmente, um custo anual aproximado de 5500-6000€ por pessoa. (105, 106) No entanto, farmacêuticas

indianas produtoras de um genérico de dose fixa de TDF/FTC fixaram o preço anual em 300€ por pessoa. (107) Relativamente aos custos de prestação de serviços, podem variar, por pessoa e por ano, entre 14-175€ em contextos de epidemia generalizada com baixos e médios rendimentos, 272-727€ em contextos de epidemia concentrada com baixos e médios rendimentos e 894-8834€ em contextos de epidemia concentrada com altos rendimentos. (1)

Em estudos realizados em contextos de epidemia generalizada, o impacto foi estimado como sendo maior se a PrEP fosse priorizada para pessoas em risco substancial da infecção VIH, concluindo-se que a profilaxia poderia ser, por vezes, mas nem sempre, custo-efectiva. Em conjunturas de epidemia concentrada, como o caso dos HSH, a PrEP pode ser custo-efectiva mediante algumas premissas (prioridade para HSH com comportamentos de alto risco, alta eficácia associada a elevada adesão, baixo custo do produto), sendo que o preço dos fármacos continua a ser apontado como uma barreira importante para a relação custo-efectividade. (1) Um estudo recente acerca da realidade dos HSH no Reino Unido mostrou que esta ferramenta não é custo-efectiva à luz do actual preço dos ARV, realçando que a situação se pode inverter após terminar a patente dos fármacos utilizados para este fim. (108)

Dos estudos em HSH mencionados anteriormente (iPreX, IPERGAY e PROUD), o NNT para um ano de modo a prevenir uma infecção (quantificação do benefício prático, i.e., quanto menor o número de indivíduos necessários a tratar, a fim de prevenir um desfecho indesejado, maior o benefício), foi: no iPreX (49) o NNT geral foi de 62, mas poderia ser menor se fosse dirigido a HSH consumidores de cocaína (NNT=12), portadores de IST (NNT=41), envolvidos em sexo anal sem utilização de preservativo com parceiros seropositivos (NNT=24) ou com parceiros que acreditavam ser seronegativos (NNT=15) (109); no IPERGAY (7) o NNT foi de 18, ao passo que no PROUD (6) foi de 13. Utilizando modelos matemáticos, estimou-se que o NNT para evitar uma infecção no típico HSH dos EUA seria de 64, número que poderia descer para 30 caso a adesão fosse elevada; numa região de elevado risco, com prevalência de

VIH de 35%, o NNT estimado foi de 35, passando para 17 com elevada adesão à PrEP. (110) As variações desta medida consoante parâmetros específicos realçam a importância de discutir detalhadamente com cada indivíduo a sua história médica e sexual, designadamente o seu tipo de comportamento, utilização de substâncias e historial de ISTs, de modo a avaliar mais eficazmente a sua elegibilidade para a PrEP.

Há várias análises de custo-efectividade que mostram resultados positivos acerca da implementação da PrEP. (1, 91, 109-115) Nesse sentido, e considerando que “o custo do tratamento de uma infecção por VIH para toda a vida pode ser utilizado como valor limiar convencional para o custo da prevenção de uma infecção” (116), a OMS estabeleceu que a disponibilização da PrEP em situações cuja incidência de VIH é superior a 3 por 100 pessoas-ano é expectável ser rentável em vários contextos, mencionando ainda que a sua implementação em locais com menor incidência pode também ser custo-efectiva. (1)

Disponibilizar PrEP em ensaios clínicos permitiu identificar um número substancial de indivíduos com VIH não diagnosticados até então, tendo-lhes sido oferecido tratamento. A barreira do custo poderá ser contornada tendo em conta a capacidade e facilidade em fabricar medicamentos genéricos, que deverá aumentar consideravelmente após terminar a patente do Truvada[®]. Importa também lembrar que os indivíduos que não são infectados por VIH devido a uma utilização correcta da PrEP enquanto expostos a um elevado risco – recorde-se a eficácia de 92% alcançada com elevada adesão (49) –, evitarão TARV para toda a vida, bem como os custos associados à mesma.

Em geral, os custos da medicação e da monitorização de um indivíduo em PrEP influenciam directamente os limiares para uma implementação rentável e custo-efectiva de forma que a incidência de VIH no contexto subjacente se torna um factor fulcral a pesar na decisão. (1) A utilização efectiva e custo-efectiva da PrEP exigirá um desenvolvimento de

práticas de qualidade que promovam a aceitação e adesão entre diferentes grupos epidemiológicos expostos a um risco substancial para a aquisição da infecção VIH.

Dado que o facto de não estar infectado por VIH e ter a capacidade de controlo perante o risco a que se está exposto se associa a um valor incalculável para algumas pessoas e comunidades, as questões monetárias não devem ser a única preocupação quando se fala de PrEP.

F.5. Implementação

Variados factores influenciam a implementação da PrEP, sejam eles de natureza individual, social, económica ou estrutural. A PrEP surgiu como nova ferramenta de prevenção para a infecção VIH, mas não deve substituir a implementação de outras medidas preventivas bem estabelecidas e conhecidas, tais como o preservativo ou programas de redução do risco. (1) Deve ser utilizada como parte de um pacote de estratégias que, em conjunto, contribuem mais eficazmente para o combate da epidemia de VIH.

Dependendo do modo como a PrEP é implementada, é possível que haja um aumento ou uma diminuição do estigma. É certo que a própria utilização da PrEP pode incutir um estigma para com os seus utilizadores e o medo de os outros pensarem que são seropositivos fará com que abandonem ou não adiram correctamente à terapêutica. (117) Como tal, a criação de um conjunto de estruturas que permitam apoiar os utilizadores de PrEP, como o apoio social, os serviços de saúde reprodutiva e sexual, de saúde mental e os cuidados de saúde primários, torna-se fundamental. (1) Para este suporte são essenciais as organizações de base comunitária, cujo papel é significativo no que respeita ao fornecimento de informação acerca do VIH e da

PrEP, podendo esclarecer a população sobre a sua disponibilidade e sobre o modo de utilização, providenciando um correcto encaminhamento para os cuidados de saúde aos interessados.

Nos cuidados de saúde, surge o problema sobre quem poderá/deverá prescrever a PrEP. Apesar de haver alguns receios relativamente à compensação do risco e a uma potencial desinibição comportamental a nível sexual, bem como teorias acerca desta “medicalização” da prevenção do VIH (46), só os médicos poderão prescrever este tipo de profilaxia. Os infecciologistas estarão familiarizados com a essência da PrEP, mas a sua capacidade e vontade de disponibilizar a profilaxia a um elevado número de indivíduos seronegativos pode variar bastante, para além de que o seu foco principal é o seguimento dos doentes. Por outro lado, muitos dos possíveis candidatos à PrEP serão, mais frequentemente, observados por médicos de cuidados de saúde primários que, não tendo experiência a prescrever ARV, poderão não conhecer as indicações da profilaxia e sentir-se desconfortáveis a discutir os comportamentos sexuais ou aditivos com o indivíduo que tenham à sua frente. (24) De um modo geral, os prestadores de cuidados de saúde deverão estar preparados para abordar a história médica e sexual dos utentes, inferindo o seu risco de exposição à infecção VIH, devendo também ter consciência do trauma físico e emocional que indivíduos sujeitos a um risco substancial de aquisição da infecção podem experienciar ou ter experienciado. (1) Os profissionais são um elemento chave para o sucesso da implementação da PrEP, mas deverão estar cientes do seu benefício e importância em cada caso específico que avaliam. Equipas multidisciplinares e acções de formação poderão ser úteis na clarificação da importância do preservativo e também no papel do aconselhamento bio-comportamental na prevenção de VIH, que inclui uma combinação de intervenções comportamentais e farmacológicas.

O preço é um dos maiores obstáculos a uma implementação da PrEP com sucesso. Tendo em conta os valores exagerados, tanto dos custos directos como dos custos indirectos, são necessários eventuais protocolos com seguradoras, caso os governos não consigam suportar

tal despesa. (24) Considerando o elevado custo dos ARV em geral, surge também a questão ética e moral de fornecer profilaxia a indivíduos saudáveis quando ainda estão por tratar 14,9 milhões de pessoas com VIH em todo o mundo, sendo este um dos objectivos principais da ONUSIDA até 2020. (4)

No fundo, deverão ser criados modelos que se adaptem às populações a servir, de modo a que uma eventual implementação da PrEP, custo-efectiva, consiga cobrir as necessidades exigidas para a sua iniciação e respectiva monitorização. O elo de ligação entre organizações de base comunitária e os cuidados de saúde especializados é fundamental para que este processo funcione correctamente e para que se perspectivem resultados promissores a médio e longo-prazo.

G. CONCLUSÃO

Depois de, em 2010 e 2014, a ONUSIDA ter estabelecido dois objectivos cruciais na área do VIH – alcançar zero novas infecções a nível mundial e atingir a meta 90-90-90 na cascata de tratamento, respectivamente – pode afirmar-se que existem hoje expectativas realistas no que toca à redução substancial da incidência de VIH. Novas abordagens bio-comportamentais como a profilaxia pré-exposição poderão ser implementadas com sucesso a nível mundial, se bem priorizadas as populações alvo e se eficazmente geridos os recursos disponíveis.

A PrEP mostrou eficácia (variada com a adesão à terapêutica, tipo de população, modo de administração e contexto social/geográfico), segurança (apesar de ligeiros efeitos secundários e de toxicidade desconhecida a longo-prazo), relação custo-efectividade positiva (dependendo da conjuntura onde é aplicada) e uma compensação do risco pouco significativa. Nos vários estudos analisados, o grupo dos HSH revelou ser um alvo importante, dada a crescente taxa de novas infecções, especialmente em faixas etárias mais jovens. Assim, a implementação da PrEP pode trazer benefícios consideráveis, com impacto positivo no bem-estar destas pessoas e na saúde pública em termos globais.

Para muitos HSH o preservativo não é uma opção exequível para a prevenção, quer seja pela diminuição do prazer, quer pela alteração da dinâmica na relação. Não sendo utilizado de forma consistente, abre caminho para uma exposição elevada ao VIH, sujeitando os indivíduos a um risco considerável de adquirir a infecção. Nestes casos, a implementação da PrEP enquanto parte de um amplo programa de prevenção de VIH – que inclui testes frequentes para a infecção VIH e outras IST, monitorização de efeitos secundários, aconselhamento comportamental para a diminuição do risco e tratamento como prevenção nos seropositivos – pode ser bem sucedida, aumentando ainda a ligação dos utentes aos cuidados de saúde e

garantindo a oportunidade de diagnosticar e tratar IST que, de outra forma, seriam proteladas. Um diálogo continuado e consciente entre os médicos e os utentes resultará, naturalmente, em benefícios na saúde sexual e mental dos utilizadores da PrEP.

A investigação na PrEP continua (Anexo 4), nomeadamente com vista a encontrar alternativas ao Truvada[®] que possam ser administradas por outra via ou noutro regime posológico. Todavia, não obstante os resultados positivos obtidos nos estudos realizados até então, várias barreiras impedem a implementação da PrEP em todos os contextos desejáveis. O estigma e a falta de conhecimento, tanto da população em geral como da comunidade médica, podem comprometer o sucesso dos programas organizados de prevenção através da PrEP, pelo que urge desenvolver recursos que permitam alastrar, de forma concisa e transparente, informação acerca desta nova abordagem.

O custo, um dos factores mais relevantes quando se fala em instituir a PrEP, poderá ser contornado quando os fármacos patenteados deixarem de o ser. Até lá, algumas pessoas têm acedido à PrEP por conta própria, incluindo HSH em Portugal, que adquirem genéricos provenientes da Índia e fazem a monitorização em organizações de base comunitária destinadas a esse fim. Conscientes dos riscos que correm e determinados a combatê-los, fazem uma “PrEP selvagem” não só para se proteger, mas também para alertar e pressionar as autoridades competentes a aprovar uma estratégia com provas dadas acerca do seu potencial preventivo no VIH.

Com um vasto leque de ferramentas para combater o VIH, e sabendo que nenhuma é perfeita, a PrEP tem capacidade para se tornar uma das mais poderosas. No entanto, não é demais relembrar que o diagnóstico precoce e a retenção dos doentes seropositivos no tratamento são, conjuntamente, medidas fundamentais para controlar e abrandar a epidemia.

REFERÊNCIAS

1. Guideline on When to Start Antiretroviral Therapy and on Pre-Exposure Prophylaxis for HIV. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva. 2015.
2. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2014. Stockholm: ECDC. 2015.
3. PORTUGAL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP, e outro Infeção VIH/SIDA: a situação em Portugal a 31 de dezembro de 2014 / Departamento de Doenças Infeciosas do INSA. Unidade de Referência e Vigilância Epidemiológica ; colab. Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA. Direção-Geral da Saúde. - Lisboa : Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP, 2015. - 67 p. : il. - (Documento VIH/SIDA ; 146).
4. Baggaley R, Armstrong A, Dodd Z, Ngoksin E, Krug A. Young key populations and HIV: a special emphasis and consideration in the new WHO Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Diagnosis, Treatment and Care for Key Populations. J Int AIDS Soc. 2015;18(2 Suppl 1):19438.
5. World Health Organisation. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection - What's new. November 2015.
6. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. Lancet. 2016;387(10013):53-60.
7. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2015;373(23):2237-46.

8. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. Monitoring selected national HIV prevention and care objectives by using HIV surveillance data — United States and 6 dependent areas — 2013. 2015.
9. Centers for Disease Control and Prevention. HIV testing and risk behaviors among gay, bisexual, and other men who have sex with men — United States. *MMWR Morb Mortal Weekly Report*. 2013.
10. Dias S, Gama A, Fuertes R, Mendao L, Barros H. Risk-taking behaviours and HIV infection among sex workers in Portugal: results from a cross-sectional survey. *Sex Transm Infect*. 2015;91(5):346-52.
11. Carballo-Diéguéz A, Bauermeister Jé A, Ventuneac A, Dolezal C, Balan I, Remien RH. The Use of Rectal Douches among HIV-uninfected and Infected Men who Have Unprotected Receptive Anal Intercourse: Implications for Rectal Microbicides. *AIDS and behavior*. 2008;12(6):860-6.
12. Baggaley RF, Dimitrov D, Owen BN, Pickles M, Butler AR, Masse B, et al. Heterosexual anal intercourse: a neglected risk factor for HIV? *Am J Reprod Immunol*. 2013;69 Suppl 1:95-105.
13. McBride KR, Fortenberry JD. Heterosexual anal sexuality and anal sex behaviors: a review. *Journal of sex research*. 2010;47(2):123-36.
14. Nicolai LM, Farley TA, Ayoub MA, Magnus M, Kissinger PJ. HIV-infected persons' knowledge of their sexual partners' HIV status. *AIDS education and prevention : official publication of the International Society for AIDS Education*. 2002;14(3):183-9.
15. Frieden TR, Foti KE, Mermin J. Applying Public Health Principles to the HIV Epidemic--How Are We Doing? *N Engl J Med*. 2015;373(23):2281-7.

16. Direcção Geral da Saúde (DGS). Norma nº 058/2011 - Diagnóstico e Rastreio Laboratorial da Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Actualizada a 10/12/2014
17. Direcção-Geral da Saúde. Cascata de tratamento - 31/12/2014. Conferência "VIH: Prevenir Sempre, Diagnosticar Cedo, Tratar Todos"2015.
18. Clumeck N. [The struggle against AIDS: between new paradigms and inertia]. *Bulletin et memoires de l'Academie royale de medecine de Belgique*. 2010;165(3-4):173-7; discussion 7-9.
19. Warren MJ, Bass ES. Perspectives on HIV prevention: priorities for a new era. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63 Suppl 2:S255-9.
20. Remis RS, Alary M, Liu J, Kaul R, Palmer RW. HIV transmission among men who have sex with men due to condom failure. *PLoS One*. 2014;9(9):e107540.
21. Crosby R, Graham C, Milhausen R, Sanders S, Yarber W, Shrier LA. Associations between rushed condom application and condom use errors and problems. *Sex Transm Infect*. 2015;91(4):275-7.
22. Celum C, Baeten JM, Hughes JP, Barnabas R, Liu A, Van Rooyen H, et al. Integrated strategies for combination HIV prevention: principles and examples for men who have sex with men in the Americas and heterosexual African populations. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63 Suppl 2:S213-20.
23. Jourjy J, Dahl K, Huesgen E. Antiretroviral Treatment Efficacy and Safety in Older HIV-Infected Adults. *Pharmacotherapy*. 2015;35(12):1140-51.
24. Castel AD, Magnus M, Greenberg AE. Pre-exposure prophylaxis for human immunodeficiency virus: the past, present, and future. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(4):563-83.

25. UNITAID. HIV Preventives Technology and Market Landscape - 2nd Edition. November 2014.
26. Ford N, Irvine C, Shubber Z, Baggaley R, Beanland R, Vitoria M, et al. Adherence to HIV postexposure prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *Aids*. 2014;28(18):2721-7.
27. Jens D. Lundgren, José M. Gatell, Jürgen K. Rockstroh, Hansjakob Furrer. HIV management GUIDELINES, Version 8.0 - European AIDS Clinical Society (EACS), (October 2015).
28. P. Meireles, et al. Knowledge and use of post-exposure prophylaxis (PEP) among men who have sex with men (MSM) in Portugal. 15th European AIDS Conference; Barcelona, Spain2015.
29. Zablotska IB, Prestage G, Holt M, Poynten M, de Wit J, Guy R, et al. Australian gay men who have taken nonoccupational postexposure prophylaxis for HIV are in need of effective HIV prevention methods. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;58(4):424-8.
30. Heuker J, Sonder GJ, Stolte I, Geskus R, van den Hoek A. High HIV incidence among MSM prescribed postexposure prophylaxis, 2000-2009: indications for ongoing sexual risk behaviour. *Aids*. 2012;26(4):505-12.
31. Mitchell H, Furegato M, Hughes G, Field N, Mohammed H, Nardone A. An epidemiological analysis of men who have sex with men (msm) who are prescribed hiv post-exposure prophylaxis: implications for wider pre-exposure prophylaxis policy. *Sexually Transmitted Infections*. 2015;91(Suppl 1):A1.
32. Koester K, et al. Sex on PrEP: qualitative findings from the iPrEx open label extension (OLE) in the US. - Oral Abstract Session: TUAC0102. 20th International AIDS Conference; Melbourne, AustraliaJuly 2014.

33. Padian NS, McCoy SI, Karim SA, Hasen N, Kim J, Bartos M, et al. HIV prevention transformed: the new prevention research agenda. *Lancet*. 2011;378(9787):269-78.
34. Cohen MS, McCauley M, Gamble TR. HIV treatment as prevention and HPTN 052. *Curr Opin HIV AIDS*. 2012;7(2):99-105.
35. Jens Lundgren for the PARTNER Study Group, et al. HIV transmission risk through condomless sex if the HIV positive partner is on suppressive ART: PARTNER study. CROI; Boston March 3rd-6th, 2014.
36. Young I, Flowers P, McDaid LM. Key factors in the acceptability of treatment as prevention (TasP) in Scotland: a qualitative study with communities affected by HIV. *Sex Transm Infect*. 2015;91(4):269-74.
37. Marzel A, Shilaih M, Yang WL, Boni J, Yerly S, Klimkait T, et al. HIV-1 Transmission During Recent Infection and During Treatment Interruptions as Major Drivers of New Infections in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2016;62(1):115-22.
38. Young I, McDaid L. How acceptable are antiretrovirals for the prevention of sexually transmitted HIV?: A review of research on the acceptability of oral pre-exposure prophylaxis and treatment as prevention. *AIDS and behavior*. 2014;18(2):195-216.
39. Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2010;51(5):496-505.
40. Monteiro N, Branco M, Peres S, Borges F, Mansinho K. The impact of tenofovir disoproxil fumarate on kidney function: four-year data from the HIV-infected outpatient cohort. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(4 Suppl 3):19565.
41. Else LJ, Taylor S, Back DJ, Khoo SH. Pharmacokinetics of antiretroviral drugs in anatomical sanctuary sites: the male and female genital tract. *Antivir Ther*. 2011;16(8):1149-67.

42. Pingen M, Nijhuis M, Mudrikova T, van Laarhoven A, Langebeek N, Richter C, et al. Infection with the frequently transmitted HIV-1 M41L variant has no influence on selection of tenofovir resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(2):573-80.
43. Etiebet MA, Shepherd J, Nowak RG, Charurat M, Chang H, Ajayi S, et al. Tenofovir-based regimens associated with less drug resistance in HIV-1-infected Nigerians failing first-line antiretroviral therapy. *AIDS.* 2013;27(4):553-61.
44. Patterson KB, Prince HA, Kraft E, Jenkins AJ, Shaheen NJ, Rooney JF, et al. Penetration of tenofovir and emtricitabine in mucosal tissues: implications for prevention of HIV-1 transmission. *Science translational medicine.* 2011;3(112):112re4.
45. FDA approves first drug for reducing the risk of sexually acquired HIV infection. - FDA. U.S. Department of Health and Human Services. Silver Spring, MD, (2012).
46. Caceres CF, Koechlin F, Goicochea P, Sow PS, O'Reilly KR, Mayer KH, et al. The promises and challenges of pre-exposure prophylaxis as part of the emerging paradigm of combination HIV prevention. *J Int AIDS Soc.* 2015;18(4 Suppl 3):19949.
47. Garcia-Lerma JG, Cong ME, Mitchell J, Youngpairoj AS, Zheng Q, Masciotra S, et al. Intermittent prophylaxis with oral truvada protects macaques from rectal SHIV infection. *Science translational medicine.* 2010;2(14):14ra4.
48. Garcia-Lerma JG, Otten RA, Qari SH, Jackson E, Cong ME, Masciotra S, et al. Prevention of rectal SHIV transmission in macaques by daily or intermittent prophylaxis with emtricitabine and tenofovir. *PLoS Med.* 2008;5(2):e28.
49. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med.* 2010;363(27):2587-99.

50. Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T, Blechinger D, Nguyen DP, Follansbee S, et al. No New HIV Infections With Increasing Use of HIV Preexposure Prophylaxis in a Clinical Practice Setting. *Clin Infect Dis*. 2015;61(10):1601-3.
51. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012;367(5):399-410.
52. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012;367(5):423-34.
53. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2012;367(5):411-22.
54. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9883):2083-90.
55. Amico KR, Stirratt MJ. Adherence to preexposure prophylaxis: current, emerging, and anticipated bases of evidence. *Clin Infect Dis*. 2014;59 Suppl 1:S55-60.
56. van der Straten A, Stadler J, Montgomery E, Hartmann M, Magazi B, Mathebula F, et al. Women's experiences with oral and vaginal pre-exposure prophylaxis: the VOICE-C qualitative study in Johannesburg, South Africa. *PLoS One*. 2014;9(2):e89118.
57. Haberer JE, Baeten JM, Campbell J, Wangisi J, Katabira E, Ronald A, et al. Adherence to antiretroviral prophylaxis for HIV prevention: a substudy cohort within a clinical trial of serodiscordant couples in East Africa. *PLoS Med*. 2013;10(9):e1001511.

58. Pines HA, Gorbach PM, Weiss RE, Shoptaw S, Landovitz RJ, Javanbakht M, et al. Sexual risk trajectories among MSM in the United States: implications for pre-exposure prophylaxis delivery. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(5):579-86.
59. Gilead. TRUVADA side effects. 2016 [Available from: <http://start.truvada.com/side-effects>].
60. Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, Irvin R, Mulligan K, Mayer K, et al. Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco. *PLoS One*. 2011;6(8):e23688.
61. Kasonde M, Niska RW, Rose C, Henderson FL, Segolodi TM, Turner K, et al. Bone mineral density changes among HIV-uninfected young adults in a randomised trial of pre-exposure prophylaxis with tenofovir-emtricitabine or placebo in Botswana. *PLoS One*. 2014;9(3):e90111.
62. Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Gvetadze RJ, et al. Renal function of participants in the Bangkok tenofovir study--Thailand, 2005-2012. *Clin Infect Dis*. 2014;59(5):716-24.
63. Solomon MM, Lama JR, Glidden DV, Mulligan K, McMahan V, Liu AY, et al. Changes in renal function associated with oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate use for HIV pre-exposure prophylaxis. *AIDS*. 2014;28(6):851-9.
64. Pattacini L, Murnane PM, Baeten JM, Fluharty TR, Thomas KK, Bukusi E, et al. Antiretroviral Pre-Exposure Prophylaxis Does Not Enhance Immune Responses to HIV in Exposed but Uninfected Persons. *J Infect Dis*. 2015;211(12):1943-52.
65. Gunawardana M, Remedios-Chan M, Miller CS, Fanter R, Yang F, Marzinke MA, et al. Pharmacokinetics of long-acting tenofovir alafenamide (GS-7340) subdermal implant for HIV prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(7):3913-9.

66. 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;51(5):546-53.
67. HIV Prevention Trials Network. HPTN 069: A Phase II Randomized, Double-Blind, Study of the Safety and Tolerability of Maraviroc (MVC), Maraviroc + Emtricitabine (MVC+FTC), Maraviroc + Tenofovir disoproxil fumarate (MVC+TDF), or Tenofovir disoproxil fumarate + Emtricitabine (TDF+FTC) for Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) to Prevent HIV Transmission in At-Risk Men Who Have Sex with Men and in At-Risk Women [Available from: http://www.hptn.org/research_studies/hptn069.asp].
68. Margolis DA, Boffito M. Long-acting antiviral agents for HIV treatment. *Curr Opin HIV AIDS*. 2015;10(4):246-52.
69. Jackson AG, Else LJ, Mesquita PM, Egan D, Back DJ, Karolia Z, et al. A compartmental pharmacokinetic evaluation of long-acting rilpivirine in HIV-negative volunteers for pre-exposure prophylaxis. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(3):314-23.
70. McGowan I, Siegel A, Duffill K, Shetler C, Dezzutti C, Richardson-Harman N, et al. A Phase 1 Open Label Safety, Acceptability, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Study of Intramuscular TMC278 LA (the MWRI-01 Study). *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2014;30(S1):A71-A.
71. 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;343(6175):1151-4.
72. Ford SL, Gould E, Chen S, Margolis D, Spreen W, Crauwels H, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between rilpivirine and integrase inhibitors dolutegravir and GSK1265744. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(11):5472-7.

73. Lehman DA, Baeten JM, McCoy CO, Weis JF, Peterson D, Mbara G, et al. Risk of drug resistance among persons acquiring HIV within a randomized clinical trial of single- or dual-agent preexposure prophylaxis. *J Infect Dis.* 2015;211(8):1211-8.
74. Supervie V, Garcia-Lerma JG, Heneine W, Blower S. HIV, transmitted drug resistance, and the paradox of preexposure prophylaxis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(27):12381-6.
75. David C Knox, et al. HIV-1 Infection With Multiclass Resistance Despite Preexposure Prophylaxis (PrEP) - Abstract Number: 169aLB. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); Boston, Massachusetts: Maple Leaf Medical Clinic; February 22–25, 2016.
76. 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;10(2):142-51.
77. van de Vijver DA, Boucher CA. The risk of HIV drug resistance following implementation of pre-exposure prophylaxis. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23(6):621-7.
78. van de Vijver DA, Nichols BE, Abbas UL, Boucher CA, Cambiano V, Eaton JW, et al. Preexposure prophylaxis will have a limited impact on HIV-1 drug resistance in sub-Saharan Africa: a comparison of mathematical models. *AIDS.* 2013;27(18):2943-51.
79. Golub SA, Kowalczyk W, Weinberger CL, Parsons JT. Preexposure prophylaxis and predicted condom use among high-risk men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;54(5):548-55.
80. Underhill K. Study designs for identifying risk compensation behavior among users of biomedical HIV prevention technologies: balancing methodological rigor and research ethics. *Social science & medicine (1982).* 2013;94:115-23.

81. Marcus JL, Glidden DV, Mayer KH, Liu AY, Buchbinder SP, Amico KR, et al. No evidence of sexual risk compensation in the iPrEx trial of daily oral HIV preexposure prophylaxis. *PLoS One*. 2013;8(12):e81997.
82. Liu AY, Vittinghoff E, Chillag K, Mayer K, Thompson M, Grohskopf L, et al. Sexual risk behavior among HIV-uninfected men who have sex with men participating in a tenofovir preexposure prophylaxis randomized trial in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64(1):87-94.
83. Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, et al. Risk behaviors and risk factors for HIV infection among participants in the Bangkok tenofovir study, an HIV pre-exposure prophylaxis trial among people who inject drugs. *PLoS One*. 2014;9(3):e92809.
84. Mugwanya KK, Donnell D, Celum C, Thomas KK, Ndase P, Mugo N, et al. Sexual behaviour of heterosexual men and women receiving antiretroviral pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: a longitudinal analysis. *The Lancet Infectious Diseases*.13(12):1021-8.
85. Solomon MM, Mayer KH, Glidden DV, Liu AY, McMahan VM, Guanira JV, et al. Syphilis predicts HIV incidence among men and transgender women who have sex with men in a preexposure prophylaxis trial. *Clin Infect Dis*. 2014;59(7):1020-6.
86. Liu A et al. Adherence, sexual behavior and HIV/STI incidence among men who have sex with men (MSM) and transgender women (TGW) in the US PrEP demonstration (Demo) project. - Abstract TUAC0202. 8th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; Vancouver, Canada2015.
87. Eaton LA, Huedo-Medina TB, Kalichman SC, Pellowski JA, Sagherian MJ, Warren M, et al. Meta-analysis of single-session behavioral interventions to prevent sexually transmitted infections: implications for bundling prevention packages. *Am J Public Health*. 2012;102(11):e34-44.

88. Celum C, Morrow RA, Donnell D, Hong T, Hendrix CW, Thomas KK, et al. Daily oral tenofovir and emtricitabine-tenofovir preexposure prophylaxis reduces herpes simplex virus type 2 acquisition among heterosexual HIV-1-uninfected men and women: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;161(1):11-9.
89. Heuft MM, Houba SM, van den Berk GE, Smitsaert van de Haere T, van Dam AP, Dijkman LM, et al. Protective effect of hepatitis B virus-active antiretroviral therapy against primary hepatitis B virus infection. *Aids.* 2014.
90. Marcus JL, Glidden DV, McMahan V, Lama JR, Mayer KH, Liu AY, et al. Daily oral emtricitabine/tenofovir preexposure prophylaxis and herpes simplex virus type 2 among men who have sex with men. *PLoS One.* 2014;9(3):e91513.
91. Gomez GB, Borquez A, Case KK, Wheelock A, Vassall A, Hankins C. The cost and impact of scaling up pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: a systematic review of cost-effectiveness modelling studies. *PLoS Med.* 2013;10(3):e1001401.
92. Krakower D, Mayer KH. Engaging healthcare providers to implement HIV pre-exposure prophylaxis. *Curr Opin HIV AIDS.* 2012;7(6):593-9.
93. New York State Department of Health AIDS Institute. Guidance for the Use of Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) to Prevent HIV Transmission Revised October 2015 [Available from: <http://www.hivguidelines.org/clinical-guidelines/pre-exposure-prophylaxis/guidance-for-the-use-of-pre-exposure-prophylaxis-prep-to-prevent-hiv-transmission/>].
94. Blackwell CW. Preexposure prophylaxis: An emerging clinical approach to preventing HIV in high-risk adults. *Nurse Pract.* 2014;39(9):50-3.
95. Mustanski B, Ryan DT, Sanchez T, Sineath C, Macapagal K, Sullivan PS. Effects of messaging about multiple biomedical and behavioral HIV prevention methods on intentions to use among US MSM: results of an experimental messaging study. *AIDS and behavior.* 2014;18(9):1651-60.

96. O. Bacon, et al. PrEP awareness in men who have sex with men (MSM) and transgender women (TGW) assessed for participation in the US PrEP demonstration project. - Abstract THPE191. 20th International AIDS Conference; Melbourne, Australia 2014.
97. Frankis JS, Young I, Lorimer K, Davis M, Flowers P. Towards preparedness for PrEP: PrEP awareness and acceptability among MSM at high risk of HIV transmission who use sociosexual media in four Celtic nations: Scotland, Wales, Northern Ireland and The Republic of Ireland: an online survey. *Sexually Transmitted Infections*. 2016.
98. M. Rocha, et al. Acceptability of PrEP and reported adherence to non HIV medication regimens in HIV negative Portuguese MSM eligible to PrEP. 15th European AIDS Conference; Barcelona, Spain 2015.
99. Karris MY, Beekmann SE, Mehta SR, Anderson CM, Polgreen PM. Are we prepped for preexposure prophylaxis (PrEP)? Provider opinions on the real-world use of PrEP in the United States and Canada. *Clin Infect Dis*. 2014;58(5):704-12.
100. Baptista Gonçalves, R; Figueiredo Augusto, G., Portuguese Health Care Providers' knowledge, attitudes and acceptability of HIV Pre-Exposure Prophylaxis. *AIDS and Behaviour* (In Press). 2016.
101. Hosek SG, Siberry G, Bell M, Lally M, Kapogiannis B, Green K, et al. The acceptability and feasibility of an HIV preexposure prophylaxis (PrEP) trial with young men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(4):447-56.
102. H. Barros, et al. Eligibility for PrEP among members of a HIV-negative MSM Portuguese Cohort. 142nd APHA Annual Meeting and Exposition; New Orleans, LA, USA 2014.
103. M. Rocha, et al. Acceptability of PrEP among HIV negative Portuguese men who have sex with men that attended 2014 Lisbon pride fair. HIV Drug Therapy Glasgow Congress; Glasgow, Scotland: *Journal of the International AIDS Society*; 2014.

104. Hankins C, Macklin R, Warren M. Translating PrEP effectiveness into public health impact: key considerations for decision-makers on cost-effectiveness, price, regulatory issues, distributive justice and advocacy for access. *J Int AIDS Soc.* 2015;18(4 Suppl 3):19973.
105. AIDSMap. Overview of pre-exposure prophylaxis (PrEP) - briefing paper July 2015 [Available from:
http://www.aidsmap.com/v635723833203470000/file/1187955/PrEP_briefing_paper.pdf.
106. Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS, EPE). Circular Informativa LIS/Nº008/2011, Despacho n.º 5820/2011, (Maio 2011).
107. DrugsUpdate.com | Tenof-EM from Hetero HC (GenX) - [Emtricitabine + Tenofovir Disoproxil Fumarate] April 2016 [Available from:
<http://www.drugsupdate.com/brand/generic/Emtricitabine+TenofovirDisoproxilFumarate/4447>.
108. Cambiano V, Miners A, Dunn D, McCormack S, Gill N, Nardone A, et al. Is pre-exposure prophylaxis for hiv prevention cost-effective in men who have sex with men who engage in condomless sex in the UK? *Sexually Transmitted Infections.* 2015;91(Suppl 1):A1.
109. Buchbinder SP, Glidden DV, Liu AY, McMahan V, Guanira JV, Mayer KH, et al. HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men and transgender women: a secondary analysis of a phase 3 randomised controlled efficacy trial. *The Lancet Infectious Diseases.*14(6):468-75.
110. Chen A, Dowdy DW. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: risk calculators for real-world decision-making. *PLoS One.* 2014;9(10):e108742.
111. Ouellet E, Durand M, Guertin JR, LeLorier J, Tremblay Cé L. Cost effectiveness of ‘on demand’ HIV pre-exposure prophylaxis for non-injection drug-using men who have sex with

men in Canada. *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology*. 2015;26(1):23-9.

112. Cambiano V, Miners A, Phillips A. What do we know about the cost-effectiveness of HIV preexposure prophylaxis, and is it affordable? *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(1):56-66.

113. Nichols BE, Boucher CA, van Dijk JH, Thuma PE, Nouwen JL, Baltussen R, et al. Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis (PrEP) in preventing HIV-1 infections in rural Zambia: a modeling study. *PLoS One*. 2013;8(3):e59549.

114. Walensky RP, Park JE, Wood R, Freedberg KA, Scott CA, Bekker LG, et al. The cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis for HIV infection in South African women. *Clin Infect Dis*. 2012;54(10):1504-13.

115. Ying R, Sharma M, Heffron R, Celum CL, Baeten JM, Katabira E, et al. Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis targeted to high-risk serodiscordant couples as a bridge to sustained ART use in Kampala, Uganda. *J Int AIDS Soc*. 2015;18(4 Suppl 3):20013.

116. Center for Disease Control and Prevention (CDC) - Division of HIV/AIDS Prevention. HIV Cost-effectiveness 2016 [Available from:




























<http://www.cdc.gov/hiv/programresources/guidance/costeffectiveness/index.html>.

117. van der Straten A, Stadler J, Luecke E, Laborde N, Hartmann M, Montgomery ET, et al. Perspectives on use of oral and vaginal antiretrovirals for HIV prevention: the VOICE-C qualitative study in Johannesburg, South Africa. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(3 Suppl 2):19146.

ANEXOS

Anexo 1: Lista de medicamentos antirretrovirais

nam
aidsmap
Antiretroviral drug chart

Nome genérico	Nome comercial	Formulação	Dose padrão (adulto)	Compridos / dia	Efeitos secundários	Restrições alimentares	
Regimes de Comprimido Único (INTR/INNTR)							
Dolutegravir / abacavir / lamivudina	Triumeq*		Comprimido com 50 mg dolutegravir, 600 mg abacavir e 300 mg lamivudina	Um comprimido/dia	1	Ver dolutegravir, abacavir e lamivudina	Tomar com ou sem comida
Efavirenze / emtricitabina / tenofovir	Atripla*		Comprimidos com 600 mg efavirenze, 200 mg emtricitabina e 245 mg tenofovir	Um comprimido/dia	1	Ver efavirenze, emtricitabina e tenofovir	Tomar sem comida, de preferência ao deitar
Evitegravir / cobicistate / emtricitabina / tenofovir	Stribild*		Comprimido com 150 mg evitegravir, 150 mg cobicistate, 200 mg de emtricitabina e 245 mg tenofovir	Um comprimido/dia	1	Comuns: náuseas, diarreia, sonhos vívidos, dor de cabeça, fadiga, tonturas, insónias, exantema, flatulência e sonolência Raros: problemas hepáticos graves, problemas renais e enfraquecimento ósseo	Tomar com a refeição
Rilpivirina / emtricitabina / tenofovir	Eviplera*		Comprimido com 25 mg rilpivirina, 200 mg emtricitabina e 245 mg tenofovir	Um comprimido/dia	1	Ver rilpivirina, emtricitabina e tenofovir	Tomar com a refeição
Formulações de dose fixa (INTR)							
Abacavir / lamivudina	Kivexa*		Comprimido com 600 mg abacavir e 300 mg lamivudina	Um comprimido/dia	1	Ver abacavir e lamivudina	Tomar com ou sem comida
Abacavir / lamivudina / zidovudina	Trizivir*		Comprimido com 300 mg abacavir, 150 mg de lamivudina e 300 mg zidovudina	Um comprimido duas vezes/dia	2	Ver abacavir, lamivudina e zidovudina	Tomar com ou sem comida
Emtricitabina / tenofovir	Truvada*		Comprimido com 200 mg emtricitabina e 245 mg tenofovir	Um comprimido/dia	1	Ver emtricitabina e tenofovir	Preferencialmente com a refeição, mas pode ser sem comida
Lamivudina / zidovudina	Combivir*		Comprimido com 150 mg lamivudina e 300 mg zidovudina	Um comprimido duas vezes/dia	2	Ver lamivudina e zidovudina	Tomar com ou sem comida
Inibidores Nucleosídicos da Transcriptase Reversa (INTR)							
Abacavir	Ziagen*		Comprimido de 300 mg	300 mg duas vezes/dia ou 600 mg uma vez/dia	2	Comuns: náuseas, vômitos, diarreia, febre, dor de cabeça, dor abdominal, cansaço e perda de apetite Raros: reação de hipersensibilidade e acidose láctica	Tomar com ou sem comida
Emtricitabina	Emtriva*		Cápsula de 200 mg	Uma cápsula/dia	1	Comuns: náuseas, diarreia, dor de cabeça, alteração da função renal e escurecimento da pele Raros: acidose láctica e dano hepático	Tomar com ou sem comida
Lamivudina	Epivir*		Comprimidos de 150* e 300mg	Um comprimido de 150 mg duas vezes/dia ou 300 mg um vez/dia	2 1	Comuns: náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, dor abdominal, queda de cabelo, febre, insónias, exantema, cansaço e dor nas articulações	Tomar com ou sem comida
Zidovudina	Retrovir*		Cápsulas de 100 e 250 mg*	Uma cápsula de 250 mg duas vezes/dia	2	Comuns: náuseas, vômitos, cansaço, dor de cabeça, tonturas, fraqueza, dor muscular, perda de apetite e febre Raros: alterações no hemograma, lipodistrofia e acidose láctica	Tomar com ou sem comida
Inibidores Nucleotídicos da Transcriptase Reversa (INTR)							
Tenofovir	Viread*		Comprimido de 245 mg	Um comprimido uma vez/dia	1	Comuns: náusea, vômitos, diarreia, flatulência, tonturas, níveis baixos de fosfato no sangue, fraqueza, exantema, dor de cabeça, dor de estômago, fadiga e inchaço Raros: problemas renais e enfraquecimento ósseo	Tomar com a refeição
Non-nucleoside reverse transcriptase Inhibitors (NNRTIs)							
Efavirenze	Stribild* Sustiva*		Comprimido de 600 mg e cápsula de 200 mg*	Um comprimido/dia	1 ou 3	Comuns: exantema, tonturas, perturbações do sono, sonhos vívidos, dificuldades de concentração, náuseas, vômitos, dor de cabeça, cansaço, ansiedade, depressão e depressão Raros: psicoses, exantema severo e problemas hepáticos	Tomar sem comida, de preferência ao deitar
Etravirina	Intelence*		Comprimidos de 100 e 200 mg*	200 mg duas vezes/dia	2 ou 4	Comuns: exantema, neuropatia periférica Raros: exantema severo (síndrome de Stevens Johnson)	Tomar com comida
Nevirapina	Viramune*		Comprimido de 200 mg	200 mg por dia durante duas semanas e depois 200 mg duas vezes/dia	2	Comuns: toxicidade hepática, reação alérgica, exantema, náuseas, dor de cabeça, cansaço, dor de estômago e diarreia Raros: exantema severo (síndrome de Stevens Johnson)	Tomar com ou sem comida
Nevirapina (libertação prolongada)	Viramune*		Comprimido de 400 mg	Um comprimido de 400 mg uma vez/dia após o período de indução com nevirapina na formulação regular	1	Comuns: toxicidade hepática, reação alérgica, exantema, náuseas, dor de cabeça, cansaço, dor de estômago e diarreia Raros: exantema severo (síndrome de Stevens Johnson)	Ingerir inteiro. Tomar com ou sem comida
Rilpivirina	Edurant*		Comprimido de 25 mg	Um comprimido de 25 mg uma vez/dia	1	Comuns: insónias, dor de cabeça, exantema, aumento das enzimas hepáticas, depressão, tonturas, dores de cabeça e vômitos Raros: doses superiores a 25 mg podem causar alterações do ritmo cardíaco	Tomar com a refeição
Inibidores da protease							
Atazanavir	Reyataz*		Cápsulas de 150, 200 e 300 mg*	300 mg com 100mg ritonavir/dia	2 ou 3 §	Comuns: náuseas, diarreia, exantema, dor de estômago, dor de cabeça, insónias, vômitos, hiperbilirrubinemia, lipodistrofia, toxicidade hepática e diabetes Raros: pedras nos rins, alteração na função hepática e alterações do ritmo cardíaco	Tomar com a refeição
Darunavir	Prezista*		Comprimidos de 600 mg* e 800 mg	800mg com 100 mg de ritonavir uma vez/dia ou 600 mg com 100mg de ritonavir duas vezes/dia	2 a 4 §	Comuns: diarreia, náuseas, exantema, dor de estômago, vômitos, dor de cabeça, lipodistrofia, toxicidade hepática, diabetes e febre Raros: alteração na função hepática e alterações do ritmo cardíaco	Tomar com a refeição
Fosamprenavir	Telzir*		Comprimido de 700 mg	700 mg com 100 mg de ritonavir duas vezes/dia	4 §	Comuns: aumento dos lipídios, náuseas, vômitos, diarreia, exantema, dor abdominal, dor de cabeça, tonturas, cansaço, formigamento à volta da boca, alterações na função hepática e pancreática, lipodistrofia, toxicidade hepática e diabetes Raros: exantema severo e alterações no ritmo cardíaco	Tomar com ou sem comida
Lopinavir / ritonavir	Kaletra*		Comprimido com 200 mg lopinavir e 50 mg ritonavir	Dois comprimidos duas vezes/dia ou quatro comprimidos uma vez/dia	4	Comuns: lipodistrofia, aumento das enzimas hepáticas, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fraqueza, azia, dor de cabeça, aumento do colesterol, toxicidade hepática e diabetes Raros: alterações do ritmo cardíaco	Ingerir inteiro. Tomar com ou sem comida
Ritonavir	Norvir*		Comprimido de 100 mg	Dose completa: 600 mg duas vezes/dia Para potenciar outros IP: 100-200 mg uma ou duas vezes/dia	12 1 a 4	Comuns (dose completa): aumento dos lipídios e enzimas hepáticas, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, dor de cabeça, fraqueza, labírios dormentes, mau paladar, lipodistrofia, toxicidade hepática e diabetes. Comuns (dose baixa): aumento dos lipídios Raros: alterações do ritmo cardíaco	Ingerir inteiro. Tomar com comida para evitar náuseas
Tipranavir	Aptivus*		Cápsula de 250 mg	500 mg com 200 mg ritonavir duas vezes/dia	8 §	Comuns: náuseas, diarreia, vômitos, dor abdominal, cansaço, dor de cabeça, febre, alterações hepáticas, exantema, lipodistrofia, toxicidade hepática, diabetes, aumento dos lipídios e flatulência Raros: hemorragia cerebral e alterações do ritmo cardíaco	Tomar com a refeição
Inibidor do CCR5							
Maraviroc	Celsentri*		Comprimidos de 150* e 300 mg	300 mg duas vezes/dia ou 150 mg duas vezes/dia com todos os IP potenciadores com ritonavir a exceção do tipranavir e fosamprenavir ou 600 mg duas vezes/dia com efavirenze ou etravirina sem um IP potenciador com ritonavir	2 a 4	Comuns: náuseas, diarreia, fadiga e dor de cabeça Raros: reação alérgica e problemas hepáticos	Tomar com ou sem comida
Inibidores da Integrase							
Dolutegravir	Tivicay*		Comprimido de 50 mg	50mg uma vez/dia ou 50 mg duas vezes/dia com efavirenze, nevirapina ou tipranavir, ou em casos de VIH resistente a Inibidores da Integrase	1 ou 2	Comuns: náuseas, diarreia, dor de cabeça, exantema, comichão, vômitos, desconforto ou dor de estômago, insónias, tonturas, sonhos vívidos, fadiga, flatulência e aumento das enzimas hepáticas e musculares Raros: reações alérgicas e problemas no fígado	Tomar com ou sem comida
Evitegravir	Vitekto*		Comprimido de 85, 150mg*	85 mg uma vez/dia com atazanavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir ou 150 mg uma vez/dia com darunavir/ritonavir ou fosamprenavir/ritonavir	1	Comuns: dor no estômago, vômitos, exantema, dor de cabeça, diarreia, náuseas e cansaço Raros: depressão, ideação suicida, insónias, problemas de digestão (diarreia), sensação de inchaço, flatulência, tonturas, formigueiro, sonolência e mau paladar	Tomar com a refeição
Raltegravir	Isentress*		Comprimido de 400 mg	400 mg de duas vezes/dia	2	Comuns: dor de cabeça e insónias Raros: exantema severo, reação de hipersensibilidade e sede extrema	Tomar com ou sem comida

*Formulação § Inclui comprimido(s) de ritonavir

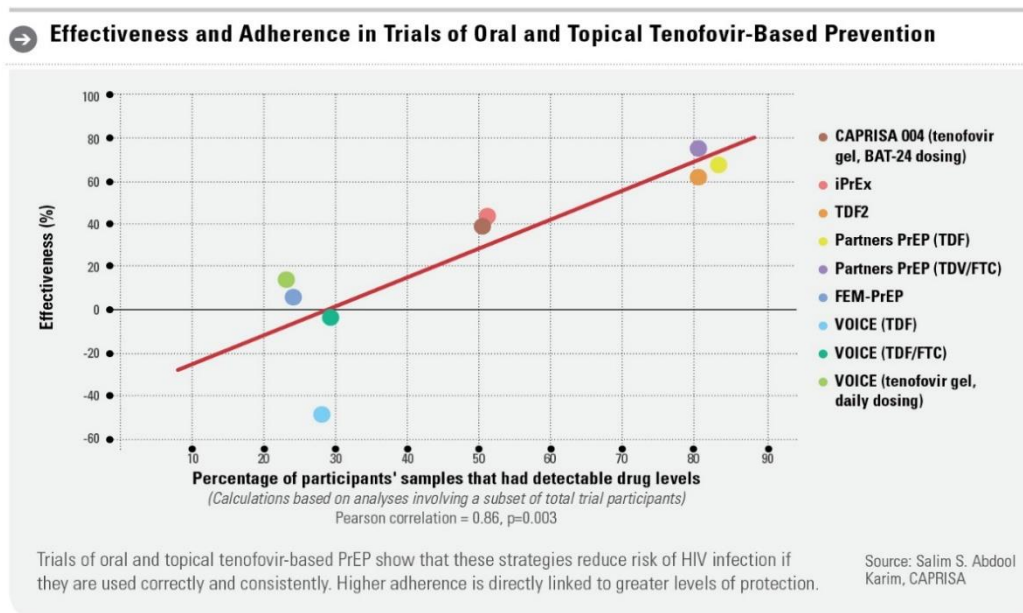
Estão disponíveis versões genéricas de alguns medicamentos, pelo que a aparência pode ser diferente. Os editores do NAM tiveram todo o cuidado na produção desta publicação. Nem a NAM, nem os seus editores, podem ser responsabilizados por eventuais imprecisões fora do seu controlo. A inclusão de informação sobre qualquer tipo de tratamentos ou terapêutica não representa aval por parte da NAM e editores. A informação deve sempre ser entendida como complemento da consulta médica. A tabela de medicamentos antirretrovirais foi produzida pela NAM. A NAM proporciona às pessoas que trabalham na área do VIH e SIDA informações corretas e atualizadas. Visite-nos através do nosso site, onde poderá encontrar as últimas notícias sobre a infeção pelo VIH e subscrever gratuitamente a informação atualizada.

Agradecemos os seus comentários sobre os nossos recursos informativos.
NAM, Acorn House, 314-320 Gray's Inn Road, London, WC1X 6DP
Email: info@nam.org.uk **Site:** www.aidsmap.com
 Agradecemos a VIV Healthcare o financiamento da produção deste material informativo. A VIV Healthcare não teve qualquer controlo editorial sobre o conteúdo da tabela de medicamentos antirretrovirais.



Medicamentos licenciados pela União Europeia outubro de 2014

Anexo 2: Eficácia e adesão em ensaios clínicos com tenofovir por via oral e tópica



AVAC Report 2013: Research & Reality
www.avac.org/report2013

Anexo 3: Índice de risco *HIRI-MSM* para priorizar utentes para PrEP e para outras estratégias de prevenção do VIH

HIRI-MSM Risk Index*			
1	How old are you today (yrs)?	<18 years	score 0
		18–28 years	score 8
		29–40 years	score 5
		41–48 years	score 2
		≥49 years	score 0
2	How many men have you had sex with in the last 6 months?	>10 male partners	score 7
		6–10 male partners	score 4
		0–5 male partners	score 0
3	In the last 6 months, how many times did you have receptive anal sex (you were the bottom) with a man?	1 or more times	score 10
		0 times	score 0
4	How many of your male sex partners were HIV positive?	>1 positive partner	score 8
		1 positive partner	score 4
		<1 positive partner	score 0
5	In the last 6 months, how many times did you have insertive anal sex (you were the top) with a man who was HIV positive?	5 or more times	score 6
		0 times	score 0
6	In the last 6 months, have you used methamphetamines such as crystal or speed?	Yes	score 5
		No	score 0
7	In the last 6 months, have you used poppers (amyl nitrate)?	Yes	score 3
		No	score 0
Add down entries in right column to calculate total score			Total score†

*To identify sexually active MSM in their practice, we recommend clinicians ask all their male patients a routine question: "In the past (time) have you had sex? (if yes), with men, women, or both?"

†If score is 10 or greater, evaluate for PrEP or other intensive HIV prevention services; If score is 9 or less, provide indicated standard HIV prevention services.

Anexo 4: Projectos de Implementação, Demonstração e *Open Label* de PrEP a decorrer e planeados (Outubro 2015)



Ongoing and Planned PrEP Open Label, Demonstration and Implementation Projects, as of October 2015					
Trial/Project	Sponsor/Funder	Location	Population	Design/Key questions	Status
Partners Demonstration Project	Led by a team of scientists from Kenya, Uganda and the US; funded by NIMH/NIH, USAID and BMGF	Kenya, Uganda	Serodiscordant couples	Evaluates HIV prevention preferences among approximately 1,000 HIV serodiscordant couples, adherence to PrEP and ART and interest of reproductive health priorities and ART-based prevention. Will implement PrEP as 'bridge' to ART, providing PrEP to HIV-negative partner when HIV-positive partner is not yet on ART due to ineligibility based on country guidelines or personal decision.	**Preliminary results presented Feb 2015 show the use of PrEP reduced the risk of HIV infection by 96 percent.** Ongoing; fully enrolled. Full results expected 2016.
AMPTPrEP (Amsterdam PrEP)	GGD Amsterdam; Soa Aids Nederland; AIDS Fund	Netherlands	MSM, transgender people	Evaluates PrEP in 370 MSM and transgender people. Participants can choose between taking PrEP on a daily basis, or according to a fixed schedule before and after anal sex. Focuses on interest in using PrEP, compliance/adherence and cost-benefit analysis. The outcomes of the project will be used to give an opinion on the inclusion of PrEP as a standard intervention for HIV prevention in the Netherlands.	Ongoing; started June 2015. Expected completion December 2016.
PRELUDE Study	Kirby Institute; AIDS Council of New South Wales (ACON) and Positive Life New South Wales.	Australia	Men and women at high and ongoing risk of HIV	To look into how clinics can provide PrEP. It will study whether people find it easy and agreeable to take PrEP every day, why they take it, what it's like to take it, and whether it changes how they have sex. It will study how easy it is for doctors to use it with their patients, and what resources are necessary to make PrEP available.	Ongoing; started November 2014. Expected completion November 2016.
PREPBrasil	Oswaldo Cruz Foundation; University of Sao Paulo; Centro de Referência e Treinamento DST AIDS	Brazil	MSM; transgender women	Enrolled 409 MSM and transgender women to assess the acceptability, feasibility and safety of daily, oral TDF/FTC as PrEP over 12 months. Continuing for an additional 48 weeks and enrolling 50 more participants at two sites.	**Preliminary results presented in July 2015 show high uptake of PrEP, with higher uptake among those at increased risk and with an existing awareness of PrEP.** Ongoing; enrollment completed end-March 2015. Expected completion end-March 2016.
Choices For Adolescent Methods Of Prevention In South Africa (CHAMPS)	NIAD	South Africa	Heterosexual adolescent men and women ages 15-19	Designed to combine different HIV prevention strategies into an optimized prevention 'menu' for adolescents. CHAMPS consists of three pilot projects: MACHO interrogates adolescent men's attitude to circumcision; Pluspills investigates PrEP; UChoose investigates preferred types of prevention utilizing contraception as the surrogate in 16-17 year old women.	Ongoing; Pluspills is expected to complete in October 2016; UChoose is expected to complete in June 2016.

For more information on PrEP projects and trials visit AVAC's HIV Prevention Research & Development Database (PVRD) www.avac.org/purd. Contact edonaison@avac.org with study changes or updates.

AVAC

Ongoing and Planned PrEP Open Label, Demonstration and Implementation Projects, as of October 2015

Trial/Project	Sponsor/Funder	Type/Category	Location	Population	Design/Key questions	Status
Sibanya Health Project: Comprehensive HIV Prevention Package for MSM in Southern Africa Pilot Study	Rollins School of Public Health, Johns Hopkins School of Public Health, Desmond Tutu HIV Foundation, Emory University	Demonstration Project (Pilot Study)	South Africa	MSM	To develop and evaluate a combination package of biomedical, behavioral, and community-level HIV prevention interventions and services for MSM in South Africa. The pilot study is a prospective one-year study of 200 men in Cape Town and Port Elizabeth, South Africa. The study will assess a package of HIV prevention services, including condom and condom-compatible lubricant choices, risk-reduction counseling, couples HIV testing and counseling, PrEP for eligible men, and non-occupational post-exposure prophylaxis for men with a high risk exposure. The design of a future, larger study of the HIV prevention package will be concluded at the end of the pilot study, powered to detect efficacy of the prevention package.	Ongoing; started in February 2015. Expected completion May 2016.
VicPrEP Demonstration Project	Alfred Health in conjunction with the Victorian AIDS Council/Gay Men's Health, funded by the Victorian Department of Health	Demonstration Project	Australia	Gay men, transgender people, HIV-negative partners (heterosexual serodiscordant couples), people who received non-occupational post-exposure prophylaxis (N-PEP) on more than two occasions in previous 12 months	To determine the effectiveness of PrEP in the local setting, and the factors contributing to its success. A total of 200 men and women at high risk of HIV infection will be enrolled, with 100 taking PrEP for up to 12 months.	Ongoing; started mid-July 2014. Expected completion mid-July 2019.
Siaters Antiretroviral therapy Programme for Prevention of HIV –an Integrated Response (SAPPH-ire)	Centre for Sexual Health and HIV/AIDS Research Zimbabwe; University College London; LSHTM; RTI; DFID; UNFPA	Open Label	Zimbabwe	Female sex workers	Seeks to enhance HIV treatment and prevention among highway-based sex workers at 7 sites by increasing uptake and frequency of testing, demonstrate acceptability and feasibility of delivering PrEP, maximize retention in care, promote timely initiation of ART for those eligible, and maximize adherence to both ART and PrEP. The evaluation will be in a representative population based sample of 2,800 sex workers, with an estimated 1,000 to 1,500 targeted to take PrEP, after 18 months.	Ongoing; started July 2014 (120 enrolled on PrEP to date). Expected completion mid-2016.
Gender-Specific Combination HIV Prevention for Youth in High Burden Settings (MP3-Youth)	New York University; University of Nairobi; Impact Research and Development Organization (IRDO)	Demonstration Project	Kenya	Adolescent men and women ages 15-24 (Only enrolling adolescent female arms on PrEP)	To evaluate the feasibility and acceptability of a gender-specific combination HIV prevention package for youth in high burden settings. The study aims to pilot a combination package of gender-specific interventions in western Kenya in a mobile health delivery format using integrated services delivery. Interventions include: Male-Specific intervention Package (HIV counseling and testing; facilitated linkage to care for HIV-positive; condoms; VMMC); Female-Specific intervention Package (IV counseling and testing; facilitated linkage to care for HIV-positive; contraception/family planning; PrEP; conditional cash transfer).	Ongoing; started in November 2014. Expected completion November 2016.

For more information on PrEP projects and trials visit AVAC's HIV Prevention Research & Development Database (PvRD) www.avac.org/pvrd. Contact edonaldson@avac.org with study changes or updates.

Ongoing and Planned PrEP Open Label, Demonstration and Implementation Projects, as of October 2015

Trial/Project	Sponsor/Funder	Type/Category	Location	Population	Design/Key questions	Status
Benin Demonstration Project with CHU de Québec (Canada)		Demonstration Project	Benin	Female sex workers	To assess feasibility and usefulness of integrating Tasp and PrEP to combination prevention package offered to FSWs in Benin; identify best way to successfully implement Tasp and PrEP in this setting and to ensure their adoption by national policymakers as part of the HIV prevention package for FSWs.	Ongoing; October 2014 first participants were enrolled receiving Tasp (if HIV-positive) or PrEP (if HIV-negative). Expected completion January 2017.
Senegal Demonstration Project with Réseau Africain De Recherche Sur Le Sida, University of Washington, and Westat	Projects implemented by national partners in each country in collaboration with the World Health Organization (WHO), the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), the O'Neil Institute of Georgetown University, the London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM), and Imperial College London; projects are funded by Bill & Melinda Gates Foundation	Demonstration Project	Senegal	Female sex workers	Two phase project including a formative research phase followed by a prospective study of PrEP with TDF/FTC to assess changes in HIV incidence and prevalence in FSW followed at HPS, and Plakine, Mboao, Rufisque and Diamniadio Health Centers over 12 months during the implementation of PrEP and compare that to detailed historical data in this population dating back to 1985.	Ongoing; Phase I feasibility study data complete (focus groups and key informant interviews). Phase II demonstration study ongoing; enrollment started mid-2015. Expected completion late-2016.
The TAPS Demonstration Project (Wits RHI)		Demonstration Project	South Africa	Female sex workers (18 and older)	Evaluates whether oral PrEP and immediate treatment can be rolled out within a combination prevention and care approach tailored to needs of 400 HIV-negative and 300 HIV-positive female sex workers. Study sites include Hillbrow and Pretoria	Ongoing; started April 2015. Expected completion April 2017.
LVCT Health and SWOP Kenya (ICPC-Kenya)		Demonstration Project	Kenya	Female sex workers (18 and older), MSM (18 and older), young women at high HIV risk (15 -29)	Introduces PrEP to combination prevention interventions. Feasibility study assessing consumer perceptions, cost, delivery options, potential barriers and opportunities for introduction and adherence completed. Acceptability among target populations, cost, menu of combination interventions and feasible delivery options established. Delivers PrEP as part of combination prevention to 2,100 participants over 12 months in preliminary stages. The project will define criteria for PrEP indication among targeted populations, adherence strategies, health system requirements and model impact of PrEP in Kenya.	Ongoing; started September 2015. Expected completion December 2016.
Nigerian National Agency for the Control of AIDS		Demonstration Project	Nigeria	Serodiscordant couples	Evaluates the effectiveness of models for delivery of PrEP and Tasp as combination prevention strategy for 1,200 heterosexual, serodiscordant couples. Couples will be recruited from facilities that provide prevention of vertical transmission, ART and other services. Study findings will be used to inform scale-up of PrEP and Tasp as part of comprehensive national HIV-prevention package. Study sites: Plateau, Edo and Cross River State.	Planned; expected start late-2015. Expected completion late-2017.

For more information on PrEP projects and trials visit AVAC's HIV Prevention Research & Development Database (PRDD) www.avac.org/prdd. Contact edobraindon@avac.org with study changes or updates.

Ongoing and Planned PrEP Open Label, Demonstration and Implementation Projects, as of October 2015

Trail/Project	Sponsor/Funder	Type/Category	Location	Population	Design/Key questions	Status
Durbar (DMSC) and Ashodaya Samithi		Demonstration Project and Feasibility Study	India	Female and transgender sex workers	Evaluates potential introduction of PrEP for female and transgender sex workers at Durbar Mania Samanwaya Committee, a brothel-based project in Sonagachi, and the Ashodaya Samithi project for street-based sex workers based in Mysore. Demonstration project includes female sex workers at Durbar and Ashodaya sites; feasibility study includes female and transgender sex workers at Ashodaya.	Planned; expected start late-2015. Expected completion late-2016/early-2017.
POWER	University of Washington ICRC, Carnegie Mellon University, DTRF, Harvard U., KEMRI, Massachusetts General Hospital, RTI, Wits RHI, USAID	Demonstration Project	South Africa; Kenya	Women	Assesses women's preferences for using microbicides and PrEP through demonstration projects with strategic pilots of delivery strategies, first with oral PrEP. Project will characterize choice, uptake, early adherence and identify cost-effective delivery models, including assessment of repeat HIV testing, decision-making within partnerships, and the interface with reproductive health services.	Planning underway.
EMPOWER Consortium Demonstration Project	Wits RHI, LSHTM, USAID	Demonstration Project	South Africa; Tanzania	Women	An initiative of STRIVE, a research consortium investigating the social norms and inequalities that drive HIV, that integrates violence prevention and combination prevention, including PrEP.	Planning underway.
Seasonal Use of PrEP in Mozambique	ICAP, WHO, The Employment Bureau of Africa (TEBA), BMGF	Demonstration Project (Feasibility Phase)	Mozambique	Women and men	Feasibility study to assess the use of PrEP for the prevention of HIV by female partners of miners during periods of increased risk of infection. Explores the knowledge, understanding and perceptions of PrEP among migrant miners' female partners, miners themselves and healthcare providers, including the willingness to take PrEP of the female partners during the time when their partners are visiting home. Findings from pilot study will inform the design of a larger-scale study on the periodic use of PrEP in the population.	Feasibility study planning underway.
Be PrEPared - The Antwerp PrEP project	Institute of Tropical Medicine (ITM); Applied Biomedical Research (TBM) program of the Belgium Research Agency (IWT)	Demonstration Project	Belgium	MSM	To determine if PrEP is acceptable, can be taken safely and whether it can be integrated into existing prevention strategies. Provides daily, intermittent or late start PrEP, and offers participants the opportunity to different timing during the trial. Enrolling 250 MSM aged 18 and over who have a high risk of infection for 18 months, with follow-up every 3 months.	Ongoing; started September 2015. Expected completion mid-2017.
NZ PrEP	New Zealand AIDS Foundation, Auckland Sexual Health, Body Positive	Demonstration Project	New Zealand	People at high-risk of HIV	Currently in the planning stages. Received approval from PHARMAC and the Ministry of Health. Work underway to gain clinical and ethical approval from the District Health Boards to make PrEP available to people at high-risk of HIV, through the sexual health service.	Planned; expected start end-2015.

For more information on PrEP projects and trials visit AVAC's HIV Prevention Research & Development Database (PrEPD) www.avac.org/jurid. Contact ecobainson@avac.org with study changes or updates.

Ongoing and Planned PrEP Open Label, Demonstration and Implementation Projects, as of October 2015

Thru/Project	Sponsor/Funder	Type/Category	Location	Population	Description	Status
Anova Health Institute's Health4Men Initiative	Anova Health Institute, DTHF, Elton John AIDS Foundation	Demonstration Project	South Africa	MSM	To implement and review a limited rollout of PrEP among MSM in Cape Town, in partnership with the Desmond Tutu HIV Foundation.	Planning underway; to launch Q4 2015.
Bangkok Tenofovir Study (BTS) Follow-Up	Bangkok Metropolitan Administration, CDC, Gilead	Open label extension	Thailand	People who inject drugs	Follow-on trial of daily oral TDF in men and women who inject drugs.	**Preliminary data reported in February 2015 showed that 36% of eligible participants decided to participate in the OLE, with a limited number of participants returning to the clinic suggesting the need for adherence support.** Completed May 2014.
The Demo Project	National Institute of Allergy and Infectious Diseases of the NIH	Demonstration Project	US (Miami, Florida; San Francisco, California; and Washington, DC)	MSM and transgender women	Enrolled 300 HIV-negative MSM and transgender women at City Clinic, while a sister project in Miami enrolled 157 participants in a PrEP regimen. Whitman Walker clinic in Washington, DC enrolled approximately 100 participants.	**Results presented in July 2015 show high PrEP adherence and low HIV incidence. The study also showed that STIs were common among the participants, though STIs did not increase over the course of the study, highlighting the importance of STI screening and treatment among people using PrEP.** Completed; started in October 2014. Finished last follow-up visit in January 2015.
East Bay Consortium/ CRUSH (Connecting Resources for Urban Sexual Health)	California HIV/AIDS Research Program of the University of California	Demonstration Project	US (East Bay, California)	Young MSM of color	Aims to test and link young MSM of color to sexual health services; enhance and evaluate engagement and retention strategies for HIV-positive young MSM of color; and engage and retain HIV-negative young MSM of color in sexual health services, including PrEP.	Ongoing; started in May 2013. Expected completion January 2017.

For more information on PrEP projects and trials visit AVAC's HIV Prevention Research & Development Database (PoRD) www.avac.org/pord. Contact edonaolson@avac.org with study changes or updates.

Ongoing and Planned PrEP Open Label, Demonstration and Implementation Projects, as of October 2015

Trail/Project	Sponsor/Funder	Type/Category	Location	Population	Description/Key questions	Status
LAC PATH PrEP Demo Project	California HIV/AIDS Research Program of the University of California; LA County HIV & STD Program; Los Angeles Gay and Lesbian Center; OASIS Clinic; AIDS Project LA; UCLA	Demonstration Project	US (Los Angeles, California)	MSM	Plans to enroll 375 high-risk MSM and transgender women who will receive a customized prevention package that may include PrEP.	Ongoing; expected completion date of May 2017.
California Collaborative Treatment Group Consortium/ ALERT (Active Linkage, Engagement and Retention to Reduce HIV) Sustainable Healthcenter Implementation PrEP Pilot Study (SHIPP)	California HIV/AIDS Research Program of the University of California, San Diego County HIV, STD, and Hepatitis Branch and the Long Beach Health and Human Services Agency	Demonstration Project	US (Long Beach, Los Angeles and San Diego, California)	MSM	Plans to enroll 400 eligible high-risk MSM, for two years who will receive daily TDF/FTC-based PrEP, into a randomized study that evaluates whether a text messaging-based adherence intervention can improve adherence to the PrEP medication.	Ongoing; expected completion date October 2015.
	CDC; CDC Foundation; Gilead Sciences	Implementation pilot study	US	MSM and heterosexual women	Evaluates real-world PrEP use in MSM, heterosexual women and men and people who inject drugs in four federally qualified health centers and primary care services, in 1,200 participants.	Ongoing; started October 2014. Expected completion May 2017.
SPARK Project NYC	HART and Callen-Lorde Community Health Center (CLCHC); funded by the NIAAA	Demonstration Project	US (New York)	MSM and transgender women	Designed to evaluate a program in which PrEP is introduced, provided, and supported as part of a comprehensive prevention package. The project is also designed to identify and examine social and behavioral factors associated with disparities in access to prevention and care services among gay, bisexual, and other men who have sex with men in NYC that might direct or impact PrEP implementation programs and policies.	Ongoing; started October 2013. Expected completion of July 2017.

For more information on PrEP projects and trials visit AVAC's HIV Prevention Research & Development Database (PrEPD) www.avac.org/jurid. Contact ecobainson@avac.org with study changes or updates.



Ongoing and Planned PrEP Open Label, Demonstration and Implementation Projects, as of October 2015

Trial/Project	Sponsor/Funder	Type/Category	Location	Population	Design/Key questions	Status
Project PrEPare	Adolescent Medicine Trials Network for HIV/AIDS Interventions (ATNI); funded by NICHD, NIDA, NIMH	Open Label Demonstration Project and Phase II Safety Study	US (Baltimore; Boston; Bronx, New York; Chicago; Washington, DC; Denver; Detroit; Houston; Los Angeles; Memphis; Miami; New Orleans; Philadelphia; Tampa)	YMSM (adolescents 18-22 and 15-17)	Designed to explore the safety, acceptability and feasibility of PrEP among young men who have sex with men (YMSM) who are at risk for HIV infection. This study will take place at clinical sites across the US with about 300 HIV-uninfected YMSM.	[Participants 18-22] Ongoing, expected completion November 2015 [participants 15-17] expected completion March 2016 [participants 15-17]. **Preliminary results reported in July 2015 show initial PrEP uptake in the cohort was high, with the majority of participants achieving protective drug levels in their first monthly study visit; however, as visits decreased in frequency, so did adherence. Results also showed those at highest risk for HIV were also adhering to PrEP and concluded that providing access to PrEP in youth-friendly settings with tailored adherence support may help to maximize impact of PrEP. **
HPTN 073	HPTN; funded by NIAID/NIH	Open label demonstration project	US (Los Angeles, California; Washington, DC; Chapel Hill, North Carolina)	MSM	Designed to assess the initiation, acceptability, safety, and feasibility of PrEP for Black MSM (BMSM). A subset of participants will also be recruited to participate in qualitative interviews about facilitators and barriers regarding PrEP. Recruiting HIV-uninfected BMSM at risk for HIV infection in three US Cities. Enrollment will include those aged 18 and over with an effort to recruit an equal number of BMSM under age 25 and over age 25 with a total of 225 participants (75 per site).	Ongoing; started July 2013. Expected completion mid-2015.

For more information on PrEP projects and trials visit AVAC's HIV Prevention Research & Development Database (PxRD) www.avac.org/pard. Contact edonatoson@avac.org with study changes or updates.

Ongoing and Planned PrEP Open Label, Demonstration and Implementation Projects, as of October 2015

Trials/Project	Sponsor/Funder	Type/Category	Location	Population	Design/Key questions	Status
iPREX OLE	Sponsored/funded by DAIDS/NIAH, through a grant to the Gladstone Institutes.	Open label extension	Brazil, Peru, Ecuador, South Africa, Thailand, US	MSM and transgender women	Continuation of the iPREX study designed to provide additional information about the safety of PrEP and the behavior of people taking PrEP over a longer term.	**Results show PrEP provides a high degree of protection against HIV infection, even for individuals who miss some daily doses; high interest in PrEP; longer-term evidence of safety and efficacy; and no sign of increased risk behavior among PrEP users.**
Partners PrEP OLE	Led by a team of scientists from Kenya, Uganda and the US; funded by NIMH/NIAH, USAID and BINGF	Open label extension	Kenya, Uganda	Serodiscordant couples	In July 2011, the Partners PrEP independent DSMB recommended public report of results and discontinuation of placebo arm. The active arms continued and the placebo arm was re-randomized to PrEP to collect additional comparative data on safety and efficacy.	** Results upon OLE completion in December 2012 showed both TDF and TDF/FTC highly efficacious (86% estimated efficacy of TDF & 93% of FTC/TDF). **
CDC 494 (TDF2 Follow-Up)	Botswana Ministry of Health, CDC, Gilead	Open label extension	Botswana	Heterosexual men and women	Follow-on trial of daily oral TDF/FTC in heterosexual men and women.	**Results presented in July 2015 show strong adherence, high drug levels and no HIV infections and support efforts to expand PrEP availability in the context of generalized epidemics in resource-limited settings. **
PROUD (pilot trial)	Sponsored/funded by UK MRC, CTU, Public Health England	Open label pilot study for Phase IV trial	UK	MSM	Randomization stopped in October 2014 after an interim analysis showed that PrEP was protective against HIV. Participants in the deferred arm offered PrEP. Trial to continue for one year to look at long-term benefit and safety. Enrolled 500 MSM, assessed: whether or not a large trial is feasible; the level of interest in PrEP in clinic populations; acceptability of randomization; who takes up offer of PrEP; risk behavior over; change in risk following behavioral interventions; adherence behavior over time (self-report, pill count, and real time PK in a sub-set); and facilitators and barriers to reducing risk and adhering to a daily pill.	**Results show PrEP reduced the risk of HIV infection by 86 percent for MSM when delivered in sexual health clinics in England.** Ongoing; full results expected 2016.

For more information on PrEP projects and trials visit AVAC's HIV Prevention Research & Development Database (PrRD) www.avac.org/prrd. Contact edonaidson@avac.org with study changes or updates.

Ongoing and Planned PrEP Open Label, Demonstration and Implementation Projects, as of October 2015

Trial/Project	Sponsor/Funder	Type/Category	Location	Population	Design/Key questions	Status
IPERGAY	Inserm-ANRS	III	Canada, France, Germany	MSM	Randomization stopped in October 2014 after DSMB examination of data showed PrEP was protective against HIV. All trial participants offered PrEP "on demand." Trial to continue for one year to demonstrate long-term benefit and safety of "on demand" PrEP. Evaluated "on demand" PrEP with Truvada versus placebo arms. The drug regimen involved taking Truvada in the 24-hour period before anticipated sex and then, if sex happened, two separate one-pill doses in the two days following sex.	**Results show PrEP reduced HIV risk among the MSM who were prescribed the study regimen by an average of 86 percent.** Ongoing; full results expected 2016.
HPTN 067 (ADAPT)	DAIDS, Gilead, HPTN, NIMH	Phase II open label	South Africa, Thailand, US	Women (South Africa); MSM and transgender women (Thailand & US)	Randomized study designed to examine the feasibility of different methods of dosing for a PrEP regimen. Three methods of delivery will be compared: daily, twice-weekly, and pre and post sex dosing.	**Preliminary results from women in Cape Town show daily dosing fostered better adherence, better coverage of potential sexual exposure, and more sustained use of PrEP by South African women.** Ongoing; full results currently being analyzed and expected mid-2015.

AGRADECIMENTOS

Uma tese de mestrado não é exclusivamente fruto do esforço e dedicação individual; ela reúne o contributo de várias pessoas. Este espaço é dedicado àqueles que, de alguma forma, contribuíram para a sua concretização. Não sendo possível nomeá-los a todos, deixo o meu apreço e agradecimento sincero:

Ao meu orientador, *Dr. Joaquim Oliveira*, pelo apoio, disponibilidade e constantes críticas construtivas durante a elaboração deste trabalho.

Ao meu co-orientador, *Doutor Rui Baptista Gonçalves*, um agradecimento por ter cativado em mim o interesse na área do VIH/SIDA, e por todo o apoio prestado ao longo desta etapa.

Aos meus *amigos*, pelas críticas, sugestões e comentários durante todo o processo. Em especial: ao Micael, por ser praticamente um terceiro orientador, e ter dispensado muito do seu tempo para me ajudar; à Marta, por me acompanhar nesta etapa apesar da distância, e não deixar de me ouvir e entusiasmar; *to Γιάννης, for all the support and motivation to work, specially in the last days; to my Erasmus friends, for keeping encouraging me in these hard weeks.*

Por último, mas não menos importante, agradeço à minha família, em especial à minha *Mãe*, por todo o apoio e amor incondicional, que sempre me encorajaram na conquista de novos desafios.

A todos, a minha estima e eterna gratidão.