

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

LUÍS TOLEDO JÚNIOR

**PROFILAXIA PRÉ EXPOSIÇÃO: Uma revisão narrativa dos ensaios clínicos
como medida preventiva à epidemia do HIV**

Juiz de Fora
2024

LUÍS TOLEDO JÚNIOR

**PROFILAXIA PRÉ EXPOSIÇÃO: Uma revisão narrativa dos ensaios clínicos
como medida preventiva a epidemia do HIV**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao curso de Ciências
Biológicas da Universidade Federal de
Juiz de Fora como requisito obrigatório
para obtenção do título de Bacharel em
Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Aripuanã Sakurada Aranha Watanabe

Juiz de Fora

2024

Ficha catalográfica elaborada por meio de do programa de geração automática da
Biblioteca Universitária da UFJF,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Toledo Júnior, Luís.

PROFILAXIA PRÉ EXPOSIÇÃO: Uma revisão narrativa dos
ensaios clínicos como medida preventiva a epidemia do HIV/ Luís
Toledo Júnior -- 2024.

42p. : il.

Orientador: Aripuanã Sakurada Aranha Watanabe

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade
Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Biológicas, 2024.

1. HIV. 2. AIDS. 3. PrEP. 4. HPTN 083. 5.HPTN 084. I. Watanabe,
Aripuanã Sakurada Aranha , orient. II. Título.

LUÍS TOLEDO JÚNIOR

PROFILAXIA PRÉ EXPOSIÇÃO: Uma revisão narrativa dos ensaios clínicos como medida preventiva a epidemia do HIV

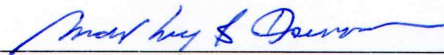
Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Aprovada em 04 de Outubro de 2024

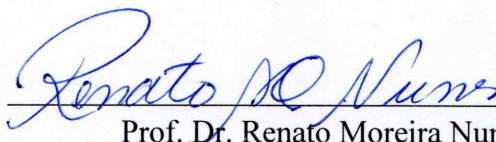
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Aripuanã Sakurada Aranha Watanabe
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. Dr. André Luiz da Silva Domingues
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. Dr. Renato Moreira Nunes
Universidade Federal de Juiz de Fora

À minha mãe, Raquel, e ao meu pai, Luís,
que a cada dia de minha vida me apoiam,
incentivam e permanecem ao meu lado;
Às minhas avós, Geralda e Lúcia, que
sempre me ensinaram que a vida é
melhor quando corremos atrás dos
nossos sonhos;
Ao meu avô, Josino, que foi meu grande
amigo;

Dedico este trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Luís e Raquel, por me abençoar e me amarem todos os dias da minha vida.

Agradeço à minha avó Geralda por me apoiar em todos os momentos e por sempre me respeitar.

Agradeço à minha prima Mariana, por ser uma irmã e por compartilhar grandes momentos comigo.

Agradeço aos meus irmãos, Luana e Lucas, por tornarem minha infância mais divertida.

Agradeço ao meu noivo, Diego, por me fazer sentir a pessoa mais feliz do mundo.

Agradeço aos meus amigos, Sabrina, Stella, Marina, Ludmilla, Lorena, Larissa, Torebias, Bessoni, Lucas e Fernanda, por me darem apoio e suporte durante minha jornada em Juiz de Fora.

Agradeço aos meus amigos de curso, Luísa, Dutra, João, Íris, Nicole e Luana por presenciar cada conquista e alegria - mas também, as angústias e os momentos difíceis - nestes cinco anos de Graduação.

Agradeço à Sueli, uma professora que abriu as portas quando eu buscava uma pequena oportunidade em um laboratório.

Agradeço imensamente aos membros do Garra - Cursinho Popular, que foi um grande momento em minha vida antes da graduação. A partir disso passei a me enxergar com mais potencial.

Agradeço ao meu orientador, Aripuanã, que aceitou ser meu mestre e conselheiro.

Por fim, agradeço a UFJF por ser um pedaço da minha jornada e a todas outras pessoas que contribuíram para meu crescimento e riqueza na finalização de minha jornada acadêmica.

RESUMO

A Síndrome da doença imune adquirida, também conhecida como AIDS (*Acquired immunodeficiency syndrome*), é uma doença sexualmente transmissível que é ocasionada posteriormente por meio de um quadro mais avançado do HIV. O vírus da imunodeficiência humana é pertencente à família *Retroviridae*, à subfamília *Orthoretrovirinae*, e ao gênero *Lentivirus*. O vírus se caracteriza por ser exclusivamente humano, ou seja, não tendo seu reservatório em outro animal e possui o seu R0 (taxa básica de reprodução) aproximadamente a 4 pessoas. Não existe cura para HIV, no entanto, pode ser controlada por regimes de tratamento compostos por uma combinação de medicamentos antirretrovirais (ARV). A Profilaxia Pré-Exposição ao HIV (PrEP, do inglês Pre-Exposure Prophylaxis) é uma das intervenções biomédicas que confere segurança ao comportamento de risco e vem somando grande aderência juntamente com os estudos mais aprimorados. O CAB-LA surgiu como uma nova e positiva alternativa e de extrema eficiência, que juntamente com outras ferramentas de prevenção, pode ajudar na diminuição do números de novos casos. Dentre outros fármacos, podemos considerar o fumarato de tenofovir desoproxila associado com emtricitabina e o recente lecanapavir, que são outras alternativas como pesquisas promissoras e consideradas como novas ferramentas para o uso do PrEP. (justificativa)

Palavras-chave: HIV, AIDS, PrEP, HPTN 083, HPTN 084, cabotegravir, lenacapavir, fumarato de tenofovir desoproxila associado com emtricitabina, retroviridae, profilaxia

ABSTRACT

Acquired Immune Disease Syndrome, also known as AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome), is a sexually transmitted disease that is caused later by a more advanced stage of HIV. The human immunodeficiency virus belongs to the Retroviridae family, the Orthoretrovirinae subfamily, and the Lentivirus genus. The virus is characterized by being human only, that is, it does not have its reservoir in another animal and its R0 (basic reproduction rate) is approximately 4 people. There is no cure for HIV, however, it can be controlled by treatment regimens consisting of a combination of antiretroviral (ARV) drugs. HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) is one of the biomedical interventions that provides safety to the risk behavior and has been gaining great adherence along with the most advanced studies. CAB-LA has emerged as a new and positive alternative and extremely efficient, which together with other prevention tools, can help reduce the number of new cases. Among other drugs, we can consider tenofovir disoproxil fumarate associated with emtricitabine and the recent lenacapavir, which are other alternatives with promising research and considered as new tools for the use of PrEP.

Keywords: HIV, AIDS, PrEP, HPTN 083, HPTN 084, cabotegravir, lenacapavir, tenofovir disoproxil fumarate combined with emtricitabine, retroviridae, prophylaxis

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Comparações entre os estudos clínicos HPTN 083 e HPTN 084.....	24
Tabela 2. Principais ensaios de profilaxia pré-exposição realizados de 2010 em diante.....	29
Tabela 3. Projeções para a incidência do HIV de 2025 a 2035.....	20
Tabela 4. Os 10 principais países de baixa e média renda por gastos com profilaxia pré-exposição (US\$) e infecções anuais registradas no ano mais recente.....	34
Tabela 5: Incidência de IST bacterianas por 100 pessoas-ano entre participantes de ensaios com HSH e participantes que não participaram do ensaio.....	36

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura do Vírus.....	14
Figura 2. Esquema mandala para a prevenção combinada.....	18
Figura 3 - Esquema de visita de estudo utilizado no ensaio clínico HPTN 083.....	22
Figura 4 - Dados farmacológicos e virológicos para infecções por HIV no grupo do cabotegravir de ação prolongada identificados na análise estendida.....	31
Figura 5. Proporção de participantes que receberam pelo menos uma injeção do produto do estudo cego e que relataram uma reação no local da injeção.....	33
Figura 6. Início das ISRs em relação à injeção mais próxima do produto do estudo.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS - Síndrome da doença imune adquirida

AIQ - Índices interquartis

ARV - Antirretroviral

BLQ - Abaixo do limite de quantificação

CAB - Cabotegravir

FTC - Emtricitabina

HIV - Vírus da Imunodeficiência humana

HPTN - Rede de Ensaios de Prevenção do HIV

HSH - Homens que fazem sexo com homens

IC - Índice de confiança

IPERGAY - Intervenção preventiva de exposição a riscos com e para gays

iPrEx - iniciativa de profilaxia pré-exposição

ISR - Reação no local da injeção

LA - Ação prolongada

MTG - mulheres trans

OMS ou WHO - Organização mundial da saúde

PEP - Profilaxia para a pós exposição

PrEP - Profilaxia para a pré exposição

PREVENIR - Agência Francesa de Pesquisa sobre a Sida Prévenir

PROUD - opção de pré-exposição para reduzir o HIV no Reino Unido

PPPY - por pessoa por ano

PURPOSE - Rede de estudos por meio de do medicamento Lenacapavir da fabricantes farmacêutica Gilead

SUS - Sistema único de saúde

TARV - Terapia com antirretrovirais

TDF - Tenofovir disoproxil fumarato

TDF2 - Ensaio de profilaxia oral do HIV TDF/FTC no Botswana

TVF-DP - Tenofovir-difosfato

US\$ - Dólares dos Estados Unidos

LISTA DE SÍMBOLOS

\$ - Cifrão

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	O Vírus.....	13
1.2	Transmissão.....	14
1.3	Diagnóstico.....	15
1.4	Tratamento.....	16
1.5	Prevenção.....	17
1.5.1	Prevenção combinada.....	17
1.5.2	Intervenções comportamentais.....	18
1.5.3	Intervenções estruturais.....	19
1.5.4	Intervenções biomédicas.....	19
1.6	Justificativa.....	19
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	20
2.1	Profilaxia pós-exposição.....	20
2.2	Profilaxia pré-exposição.....	20
2.3	HPTN.....	21
2.3.1	HPTN 083.....	21
2.3.2	Cabotegravir.....	23
2.3.3	HPTN 084.....	23
2.4	PURPOSE.....	24
2.4.1	Lenacapavir.....	24
3	OBJETIVO.....	26
3.1	Objetivo geral.....	26
3.2	Objetivo específico.....	26
4	METODOLOGIA.....	27
5	RESULTADOS	28
5.1	O uso do cabotegravir em ação prolongada de modo injetável em comparação ao uso contínuo do fumarato de tenofovir desoproxila associado com emtricitabina.....	28
5.2	Limitações encontradas no uso do cabotegravir em ação prolongada.....	31
6	DISCUSSÃO	37
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	37
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome da imunodeficiência adquirida, também conhecida como AIDS (*Acquired immunodeficiency syndrome*), é uma doença que é ocasionada posteriormente por meio de de um quadro mais avançado do vírus da imunodeficiência humana, ou HIV (*Human immunodeficiency virus*). Esse vírus é responsável por atacar diretamente o sistema imunológico do paciente, fazendo com que ocorram diversos graus de complicações em sua saúde e, em diversos casos, o óbito.

No ano de 1981, o mundo tomou conhecimento sobre a epidemia do HIV, com diversas morte em torno do quadro mais avançado da AIDS e de doenças oportunistas, onde até o ano de 2023, mais de 88 milhões de pessoas morreram no mundo. (UNAIDS)

Juntamente à epidemia, encontram-se também grandes tentativas no meio da ciência com o objetivo de delinear a etiologia, virologia molecular, história natural, epidemiologia e patogênese da doença causada pelo HIV. Isso fez com que abrisse o caminho para o progresso de estudos e utilização de prevenção que pudessem ser eficazes e que poderiam proporcionar melhorias e cuidados de prevenção para a população mundial.

1.1 O Vírus

O vírus da imunodeficiência humana é pertencente à família *Retroviridae*, à subfamília *Orthoretrovirinae*, e ao gênero *Lentivirus*. Estudos por meio de de reações sorológicas, apontaram que até o momento existem duas espécies virais, o *Human immunodeficiency virus 1* (HIV-1) e o *Human immunodeficiency virus 2* (HIV-2). O primeiro tipo é a espécie mais virulenta e mais disseminada no mundo, e o segundo, até o momento, tem sido considerado menos patogênico.

Ressalta-se também, que dentro desses dois tipos, são encontrados subtipos e formas recombinantes circulantes, conhecidos como CRFs, que surgem quando diferentes subtipos de HIV-1 se combinam. Atualmente ocorrem mais de CRFs. (SOUTO, 2019)

Sua fisiologia pode ser compreendida observando a existência de uma partícula viral madura com cerca de 100 a 120 nm de diâmetro. Essa partícula é caracterizada por um envelope glicolipoproteico no qual é derivado da célula

infectada. Neste envelope, encontram-se espículas virais constituídas por um trímero das glicoproteínas e transmembranas. Logo abaixo desse envelope, possui uma matriz do vírus, na qual é composta por subunidades da proteína matriz, essa matriz está envolvida pelo capsídeo viral formado pela proteína de capsídeo.

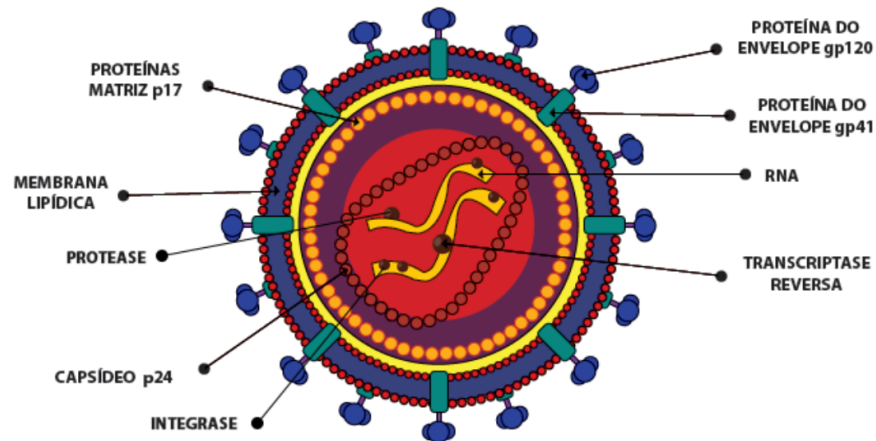


Figura 1. Estrutura do HIV. Fonte: Ministério da Saúde

A proteína de capsídeo é a responsável pela proteção do material genético viral. Esse material é composto por duas moléculas de RNA de fita simples, no qual se ligam por meio de uma estrutura secundária na região 5' de cada fita e que estão associadas a subunidades da proteína de nucleocapsídeo. Também são encontradas nas proteínas de capsídeos, enzimas transcriptase reversa (TR), integrase (IN) e protease (PR), assim como as proteínas vif, vpr, nef e p6.

O genoma do HIV se forma por meio de duas cópias de RNA de fita simples com polaridade positiva (RNAfs+). Essas fitas não funcionam como cópias para a síntese das proteínas virais, e por isso deve ser transcritas pela TR em DNA de fita dupla (DNAfd) integrado ao genoma da célula hospedeira pela IN para que, dessa forma, possa ocorrer a transcrição do DNA proviral. Os RNA mensageiros (RNAm) são transcritos a partir desse DNA proviral e traduzidos nas diferentes proteínas virais.

1.2 Transmissão

O vírus se caracteriza por ser do tipo exclusivamente humano, e por isso, não apresenta o seu reservatório em outro animal. A sua taxa básica de reprodução (R_0) é considerada baixa, sendo 4 no Brasil e em outros países em uma média de 6.

A transmissão é caracterizada por um plano de infecção diretamente os linfócitos T CD4+ e T CD8+. É uma infecção que pode ser transmitida tanto pela prática sexual sem a devida proteção, assim como demais meio de contato, como acidentes com materiais perfurocortantes que estejam infectados; compartilhamento de agulhas entre usuários de drogas injetáveis; transfusão de órgãos e sangue infectados; além da transmissão direta, sendo este quando ocorre a infecção pela mãe ao filho.

Foram estimados 43.403 novos casos no ano de 2022 no Brasil, por meio do levantamento do Boletim Epidemiológico de 2023, realizado pelo Ministério da Saúde do Governo Federal, tratando-se de um aumento de 17,2% nos números de casos com o ano de 2020.

Dentre os meios de transmissão, estima-se que a transmissão via sexual seja o mais recorrente, sendo 77,1% em homens e 83,4% em mulheres, no Brasil. Mudança importante de se considerar em relação durante os anos, onde se via uma infecção maior em homens

Esta distribuição considera novos casos de pessoas com 13 anos ou mais de idade, no ano de 2022. Considerando ainda os casos por meio de do contato sexual no Brasil em 2022, foi indicada uma taxa de 42,3% em homens que fazem sexo com homens e 34,8% em relações heterossexuais. (Ministério da Saúde, 2023).

Segundo dados levantados pelo Ministério da Saúde, o grupo etário mais afetado pelo HIV é de 25 a 29 anos.

1.3 Diagnóstico

Atualmente, o diagnóstico ao HIV pode ser realizado por meio de testes em que podem fornecer resultados no mesmo dia. Esse tipo de processo facilita muito, onde o resultado precoce, que quando associado com o devido tratamento e precauções, consegue alcançar melhorias na saúde do paciente. Além disso, existem outras ferramentas de diagnósticos, como os autotestes de HIV para testar a si mesmos realizados em alguns países, no entanto, é importante ressaltar que nenhum teste isolado pode fornecer um diagnóstico completo de HIV positivo.

Mesmo com um diagnóstico positivo, é aconselhável que realizem novamente para descartar qualquer teste potencial ou algum erro de relatório antes do devido tratamento. É importante sempre apoiar as pessoas vivendo com HIV a permanecerem em tratamento e fornecer mensagens e serviços de aconselhamento

quando houver dúvidas. Em casos de crianças com menos de 18 meses de idade, não é suficiente o teste rápido de anticorpos, nesse caso, o teste sorológico, a partir do antígeno do HIV e/ou o anticorpo gerado como parte da resposta à infecção é fornecido após o nascimento ou, pelo menos, nas 6 semanas de idade.

1.4 Tratamento

Não existe cura para HIV, no entanto, pode ser controlada por regimes de tratamento compostos por uma combinação de medicamentos antirretrovirais (ARV). Essa terapia suprime a replicação viral, além de permitir que o sistema imunológico do indivíduo se recupere. Isso faz com que a pessoa possa recuperar, também, a capacidade de combater infecções oportunistas e alguns tipos de câncer.

A OMS recomenda o tratamento de todas as pessoas que vivem com HIV, com TARV vitalícia, incluindo crianças, adolescentes, adultos e mulheres grávidas e lactantes, independentemente do estado clínico ou da contagem de células CD4. TARV é o coquetel utilizado para o tratamento que inclui os fármacos Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir e Saquinavir.

Mais de 99% das pessoas que vivem com HIV estão sob tratamento em 189 países (WHO, Jun. 2022). Estima-se que 28,7 milhões de pessoas vivendo com HIV possuem acesso ao TARV em 2021, o acesso global era de cerca de 75% até 2021, no entanto, apenas 52% das crianças entre 0 e 14 anos estavam recebendo TARV.

No Brasil, o Ministério da Saúde incorporou ao Sistema Único de Saúde (SUS) três medicamentos para tratar pessoas que vivem com HIV. Os retrovirais que passam a fazer parte da lista do SUS são o Darunavir 800 mg, o Dolutegravir 5 mg e o Raltegravir 100 mg granulado.

O retroviral Darunavir é medicado com a dose de 800 mg e é destinado a um processo de tratamento para as pessoas que estão vivendo com HIV no qual apresentam uma falha virológica ao esquema de primeira linha (primeiros medicamentos usados - coquetel TARV) e sem mutações que indiquem resistência ao fármaco.

O Dolutegravir é um medicamento em forma de comprimido e apresentado na dosagem de 5mg. É indicado como uma complementação ao tratamento ou como um substituto em crianças de dois meses a seis anos de idade.

O terceiro retroviral a fazer parte do plano do SUS é o Raltegravir 100mg, em formato granulado e destina-se como forma de profilaxia da transmissão vertical em crianças com alto risco de exposição ao HIV.

É considerado de alto risco todas as crianças nascidas de mães que vivem com HIV e devem receber antirretroviral (ARV) como medida profilática para transmissão vertical. A criança é classificada em alto ou baixo risco de exposição, de acordo com critérios já estabelecidos em protocolos e diretrizes terapêuticas. (Ministério da Saúde, 2023)

1.5 Prevenção

Com a ausência de uma eficaz para o HIV, surgem meios profiláticos que assumem o papel de prevenir e, também, de retardar o número de novos infectados. Segundo a Organização Mundial da Saúde, o uso do preservativo de maneira eficiente, ou seja, que seja de modo contínuo e que ocorram em todas as relações sexuais, ainda é considerado um dos principais meio de barreira no que se refere a prevenção de ISTs, principalmente para HIV.

Dos preservativos, também conhecidos como camisinha, que existem atualmente, há dois tipos: a externa e também a interna. O preservativo externo tem composição feita de látex e o modo de uso é colocado no pênis ereto antes da penetração. Já a camisinha interna, possui composição tanto de látex, quanto de borracha nitrílica, podendo ser colocada algumas horas antes da relação sexual.

1.5.1 Prevenção combinada

Mesmo com a utilização da camisinha, entende-se, a partir de estudiosos e da Organização Mundial de Saúde, que o melhor método de prevenção para as ISTs de modo geral é a prevenção combinada. Esse tipo de prevenção se baseia no uso simultâneo de diferentes abordagens de prevenção, aplicadas em diversos níveis para responder às necessidades específicas de determinados segmentos populacionais e de determinadas formas de transmissão dos diferentes tipos de infecções sexualmente transmissíveis. Com isso, é sabido que o melhor método para a utilização da prevenção combinada é o que o indivíduo se sente adepto e seguro de fazer o uso responsável, além dos rastreios e demais testes de identificação.

Uma das maneiras de pensar a Prevenção Combinada e torná-la de uma maneira mais positiva em sua eficiência, pode ser feito por meio de um princípio conhecido como "mandala". Tal estratégia da Prevenção Combinada baseia-se na implementação de modo livre de diferentes ações de intervenções, e essa combinação é determinada a partir do conhecimentos das populações envolvidas levando em conta a população-chave, prioritária ou geral, e pelos meios em que estão inseridas. (Ministério da Saúde, 2023)

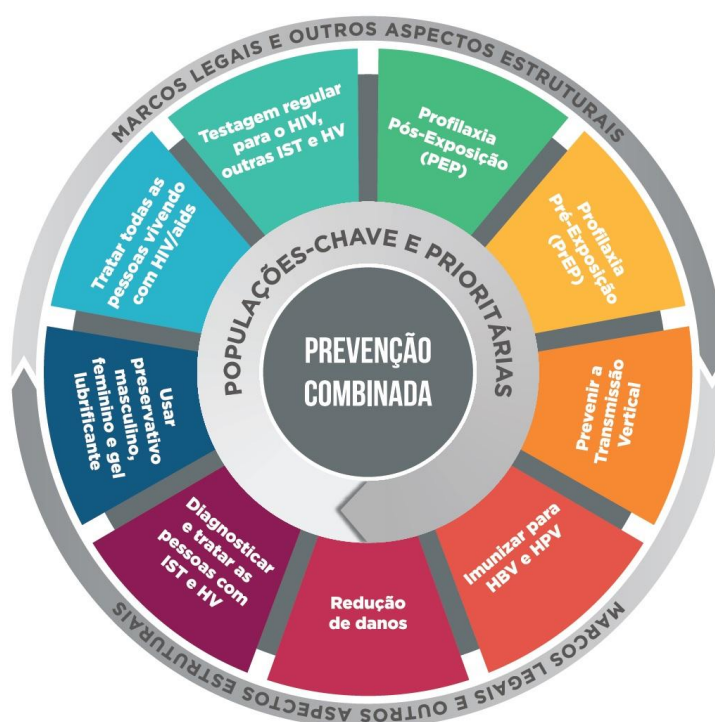


Figura 2. Esquema mandala para a prevenção combinada. Fonte: aids.gov.br

1.5.2 Intervenções comportamentais

São ações na qual auxiliam para o aumento de informações e da percepção do risco de exposição ao HIV, e consequentemente em sua redução. Se baseia mediante a diversos incentivos para a realização de mudanças de comportamento das pessoas e da comunidade ou grupo social em que ela está inserida. O incentivo ao uso de preservativos masculinos e femininos, aconselhamento sobre HIV/aids e outras IST, incentivo à testagem, adesão às intervenções biomédicas, vinculação e retenção nos serviços de saúde, redução de danos para as pessoas que usam álcool e outras drogas e estratégias de comunicação e educação entre pares, são exemplos de utilização dessas intervenções. (Ministério da Saúde, 2023)

1.5.3 Intervenções estruturais

Nesse tipo de intervenções, são realizadas ações, visando fatores e condições socioculturais que possam vir a influenciar diretamente a vulnerabilidade dos indivíduos ou nos grupos sociais específicos ao HIV. Tais fatores podem ser envolvendo preconceito, algum estigma, discriminação ou alguma outra forma de alienação dos direitos e garantias fundamentais à dignidade humana. (Ministério da Saúde, 2023)

Com isso, alguns exemplos de ações utilizadas nessas intervenções são ferramentas capazes de enfrentamento ao racismo, sexismo, LGBTfobia e entre outros preconceitos, assim como a promoção e a defesa dos direitos humanos, e realizações de campanhas educativas e de conscientização. (Ministério da Saúde, 2023)

1.5.4 Intervenções biomédicas

Com o avanço científico nos estudos do HIV/AIDS, surgiram alternativas, chamadas de Intervenções Biomédicas, que consistem em mecanismos voltados na redução do risco de exposição, intervindo na interação entre o HIV e a pessoa passível de infecção. Tais estratégias podem ser agrupadas em dois grupos chamados de intervenções biomédicas clássicas, no qual empregam métodos de barreira física ao vírus; e outro tipo de intervenção, chamado de intervenções biomédicas baseadas no uso de antirretrovirais (ARV). (Ministério da Saúde, 2023)

O primeiro grupo, intervenções biomédicas clássicas, consideramos como exemplos a distribuição e a conscientização do uso dos preservativos e do gel lubrificante. Já no segundo grupo, existem a Profilaxia Pós-Exposição (PEP) e a Profilaxia Pré-Exposição (PrEP). (Ministério da Saúde, 2023)

1.6

Justificativa

Com o avanço nos estudos sobre a epidemia viral durante os anos, houve paralelamente, resultados promissores nas ações de prevenção ao vírus, sobretudo, em ferramentas de intervenções biomédicas.

Conforme as pesquisas no comportamento viral e suas ações diante à reações farmacológicas avançam, surgem também, diversas composições bioquímicas capazes de beneficiar a população-alvo.

Além disso, com estes novos avanços, surgem adversidades em torno das mesmas, como: aderência da população, custo-benefício, efeitos colaterais, reações e demais pontos que julgam ser necessários para uma ferramenta ser considerada benéfica.

Diante deste cenário, o presente trabalho tem como perspectiva avaliar os diversos ensaios clínicos, pontuando esses diversos aspectos que surgem durante o processo. Também, justifica-se neste estudo, como as ferramentas para novos meios de profilaxia pré-exposição são apresentadas no presente cenário global.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Profilaxia pós-exposição

Tomada como uma intervenção biomédica, a PEP (do inglês, post-exposure prophylaxis) é uma medida de prevenção de modo urgente à infecção pelo HIV, hepatites virais e outras infecções sexualmente transmissíveis. Esse método consiste no uso de medicamentos que são capazes de reduzir o risco de adquirir tais infecções.

A utilização da PEP é utilizada posteriormente a qualquer situação em que há um risco de contágio (violência sexual, relação sexual desprotegida, acidentes ocupacionais com instrumentos perfurocortantes ou mesmo em contato direto com material biológico).

A PEP funciona a partir de medicamentos antirretrovirais que gera uma redução no risco de infecção após a exposição ao vírus. Se caracteriza como uma urgência médica, que deve ser iniciada o mais rápido possível, entre as primeiras duas horas após a exposição e no máximo até 72 horas. O tratamento é realizado em 28 dias e por meio de um acompanhamento por profissionais. (Ministério da Saúde, 2023)

2.2 Profilaxia pré-exposição

A Profilaxia Pré-Exposição ao HIV (PrEP, do inglês Pre-Exposure Prophylaxis) é uma outra intervenção biomédica e que, ao contrário da PEP, essa intervenção é pré -exposição ao meio de maiores risco de contágio ao HIV. (Ministério da Saúde, 2023)

A Prep se baseia no uso de antirretrovirais (ARV) e que sejam utilizados anteriormente em casos de exposição e que se adequam ao comportamento de risco de contágio e que não sejam soropositivas.

Inicialmente, foi introduzido ao mundo - principalmente ao Brasil - sendo comercialmente de modo oral, o composto utilizado no tratamento é conhecido como fumarato de tenofovir desoproxila associado com emtricitabina, adotado e usado com frequência diária e que haja uma responsabilidade para a garantia do funcionamento do antirretroviral.

2.3 HPTN

A HPTN, sigla para Rede de Ensaio de Prevenção do HIV, se baseia em uma rede de nível mundial, no qual haja uma ação colaborativa de diversos especialistas em áreas para desenvolver e testar a segurança e eficácia de intervenções concebidas para prevenir a aquisição e transmissão do HIV. Nesta rede se encontram ensaios clínicos nos quais avaliam novas intervenções e estratégias de prevenção para populações e regiões geográficas que se encontram em risco de infecção.

O projeto foi criado em 2000, com base no trabalho da Rede de Ensaio de Prevenção do HIV. Suas organizações se encontram em sítios separados em Durham, na Carolina do Norte, na Universidade Johns Hopkins, em Baltimore, Maryland e em Seattle , Washington.

A HPTN apresenta pesquisas focadas em ações essenciais para o uso de estratégias integradas como por exemplo o uso de medicamentos antirretrovirais, sendo a terapia antirretroviral e a profilaxia pré-exposição.

2.3.1 HPTN 083

O ensaio clínico conhecido como HPTN 083 foi o primeiro estudo no qual teve como objetivo comparar a eficiência no uso do CAB LA (Cabotegravir em ação prolongada) em relação ao uso do TDF/FTC, de uso oral diário para PrEP para HIV.

O estudo HPTN 083 obteve cerca de 4.570 homens cisgêneros que fazem sexo com homens (HSH) e mulheres trans que fazem sexo com homens. O projeto englobou esse grupo ao redor de 43 locais situados na Argentina, Brasil, Peru, Estados Unidos, África do Sul, Tailândia e Vietnã. (HPTN, 2024)

Os participantes foram designados aleatoriamente (por acaso) para o grupo CAB ou TDF/FTC oral, da qual os participantes e a equipe do estudo não sabem quem estava em qual grupo. Os participantes de cada grupo receberam injeções e comprimidos orais – cada participante recebeu um medicamento ativo e um placebo (sem medicamento ativo), a fim de manter a natureza cega do estudo. Os participantes foram randomizados para um dos dois braços do estudo e incluíram três etapas: A etapa 1 consistiu em 5 semanas de CAB em uso oral diário e um placebo de TDF/FTC ou 5 semanas de TDF/FTC oral diário e um placebo de CAB oral; A etapa 2 consistiu em 148 semanas de CAB LA intramuscular 600 mg a cada 8 semanas mais placebo diário de TDF/FTC oral ou 148 semanas de TDF/FTC oral diário mais um placebo intramuscular de CAB LA a cada 8 semanas; e a Etapa 3 consistiu em um TDF/FTC oral diário aberto por 48 semanas após os participantes concluírem a Etapa 2. (LANCOVITZ, 2021)

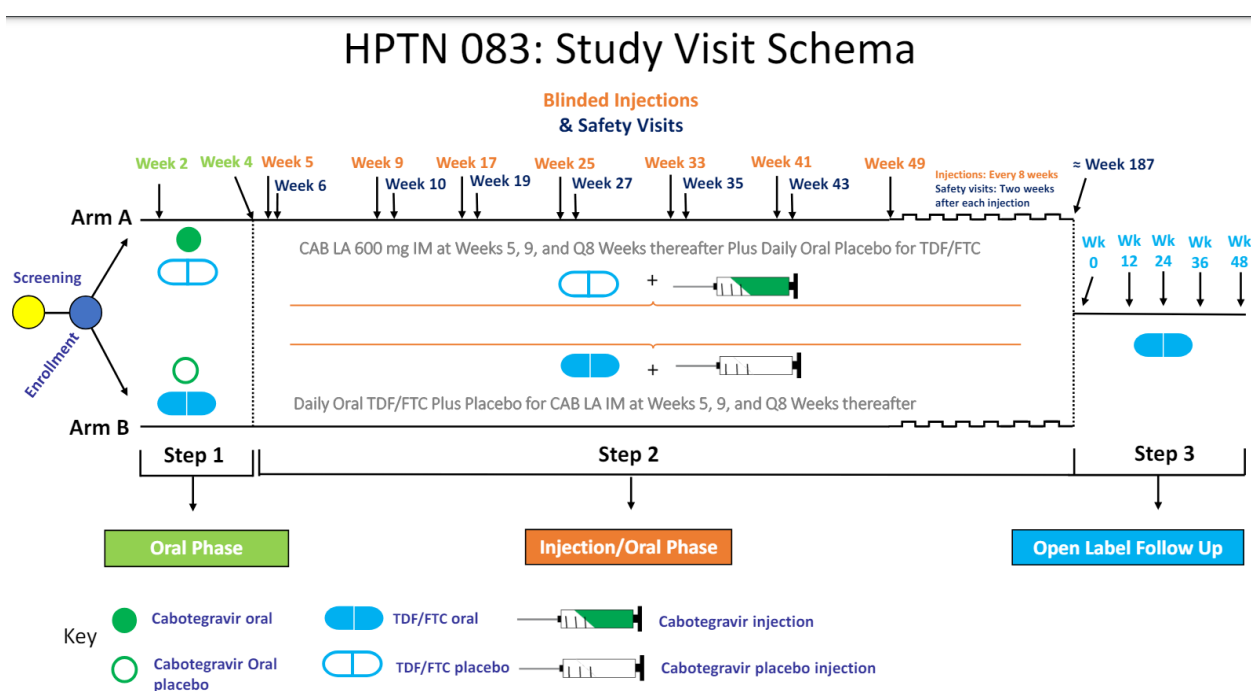


Figura 3. Esquema de visita de estudo utilizado no ensaio clínico HPTN 083. Fonte: htpn.org. Maio de 2020.

Em 7 de Julho de 2020, o estudo se torna favorável e comprova a eficiência do uso do medicamento CAB LA como profilaxia para pré-exposição ao HIV para HSH e Mulheres Trans. (HPTN, 2024)

2.3.2 Cabotegravir

Anteriormente GSK 1265744 ViiV Healthcare, o fármaco surge como uma nova proposta de profilaxia pré-exposição, na qual uma pessoa exposta ao vírus, o medicamento é um retroviral e impede a replicação do vírus para impedir a infecção. Sua posologia funciona na qual entre a primeira e a segunda dose obtém um intervalo de 4 semanas e as seguintes com intervalo de 8 semanas.

Estudos ligados ao ensaio clínico HPTN 083 garantiram que existe uma maior eficácia no uso cabotegravir do que o uso do fumarato de tenofovir desoproxila associado com emtricitabina, com uma taxa de superioridade de 63% a 69%. Parte de uma injeção intramuscular profunda. Trata-se de um inibidor de integrase de liberação lenta

2.3.3 HPTN 084

Alguns problemas encontrados no HPTN 083 que foram relacionados à aderência em relação a comportamento de risco em relação ao medicamento CAB LA, vieram a permitir que houvesse um novo estudo conhecido como HPTN 084, esse estudo foi capaz de permitir uma maior aderência.

Este ensaio é destinado na realização de uma nova etapa de uso do medicamento e em uma avaliação na segurança nos grupos de mulheres não infectadas pelo HIV. Houve uma aderência de 3.224 mulheres na faixa etária dos 18 aos 45 anos de idade localizadas na região da África Subsariana e que fossem consideradas ao risco de adquirir o HIV. (HPTN, 2024)

Em novembro de 2020, o ensaio indicou que a utilização do Cabotegravir na dosagem de uma vez a cada oito semanas seria considerado de maneira superior, eficiente e seguro em relação ao uso do tenofovir/emtricitabina oral diário. (HPTN, 2024)

	HPTN 083	HPTN 084
Desenho do Estudo	Um estudo de segurança, tolerabilidade e aceitabilidade de fase IIB, de braço único e aberto	Um estudo de segurança, tolerabilidade e aceitabilidade de fase IIB, de braço único e aberto
Grupo Controle	50 adolescentes do sexo masculino (designados	50 adolescentes do sexo feminino (designadas

	homens ao nascer, incluindo HSH, TGW e pessoas com gênero não conforme) maiores de 18 anos em locais em Boston, Chicago e Memphis.	como mulheres ao nascer) maiores de 18 anos em locais na África do Sul, Uganda e Zimbábue.
Medicamento	Cabotegravir em ação prolongada (CAB-LA) de modo injetável	Cabotegravir em ação prolongada (CAB-LA) de modo injetável
Resultados	Prevenção de 69% a mais do que o uso de TDF/FTC para infecções por HIV	Por cada infecção entre as mulheres, houve uma redução de 89% na incidência.

Tabela 1: Comparações entre os estudos clínicos HPTN 083 e HPTN 084

2.4 PURPOSE

Além dos estudos clínicos realizados pela HPTN, a empresa farmacêutica Gilead, que conta com ensaios acerca do fármaco lecanapavir, vem obtendo resultados nos testes conhecidos como ensaios PURPOSE. O princípio desta rede de testes se baseia na avaliação da segurança e da eficácia de um medicamento injetável experimental e de rotina semestral como uma ferramenta de profilaxia pré-exposição (PrEP). (GILLEAD SCIENCES, 2019)

Atualmente a rede conta com quatro ensaios clínicos, sendo que os ensaios Purpose I, II e IV já se encontram na fase 3, e o ensaio Purpose III, na fase 2. Os estudos são aplicados na África do Sul (Purpose I e II), Uganda (Purpose I), México (Purpose II), Peru (Purpose II), Brasil (Purpose II), Tailândia (Purpose II), Argentina e Estados Unidos (Purpose II, III e IV). (GILEAD SCIENCES, 2024)

2.4.1 Lenacapavir

O medicamento lenacapavir funciona como um inibidor de fusão capsídeo, que interfere diretamente na estrutura protetiva do HIV, impedindo a replicação do vírus no corpo humano. (CFF, 2024).

A segurança e a eficácia do Lenacapavir foram estabelecidas por meio de um estudo clínico multicêntrico com 72 participantes cujas infecções por HIV eram resistentes a várias classes de medicamentos para HIV. (FDA, 2022)

Os participantes inscritos para a pesquisa apresentaram ter altos níveis do

vírus no sangue, apesar de estarem tomando medicamentos antirretrovirais. (GILEAD SCIENCES, 2019)

Os participantes foram incluídos em um de dois grupos de estudo. Um dos grupos foi randomizado para receber Lenacapavir ou placebo de forma duplo-cega, e o outro grupo recebeu Lenacapavir sem rótulo (FDA, 2022)

A medida primária de eficácia foi a proporção de participantes do grupo de estudo randomizado que alcançou um determinado nível de redução do vírus durante os 14 dias iniciais em comparação com a linha de base. (FDA, 2022)

3. OBJETIVO

3.1 Objetivo geral

1. Realizar uma revisão bibliográfica acerca dos ensaios clínicos HPTN 083 e HPTN 084.

3.2 Objetivo específico

1. Realizar uma revisão sobre os processos e estratégias na prevenção do vírus da imunodeficiência humana durante os anos até o presente momento
2. Realizar uma revisão acerca dos impactos gerados nos ensaios e na comunidade, sendo fatores como eficácia, financeiro e aderência da população
3. Discutir sobre as comparações entre o uso da cabotegravir em ação prolongada e o uso do fumarato de tenofovir desoproxila associado com emtricitabina.

4. METODOLOGIA

Para conduzir o presente estudo, foi realizada uma revisão bibliográfica, visando compreender os assuntos abordados. É sabido que a base metodológica de uma pesquisa com caráter bibliográfico engloba leitura, interpretação e verificação de materiais já publicados, esses podendo estar configurados em livros, artigos de periódicos - muitos dos quais podem ser disponibilizados facilmente de forma online.

Todavia, foi realizado um levantamento bibliográfico o qual se deu a partir de busca em publicações científicas internacionais e nacionais, indexadas nas plataformas de referência PubMed com grau de relevância no tema, sendo eles em sua maioria nos períodos de 2020 a 2022.

Com a finalidade de obter uma amostragem de artigos alinhados ao nosso objetivo, foram utilizadas as palavras-chaves, as quais foram pesquisadas em língua inglesa, sendo estas: *HPTN 083*, *HPTN 084*, *HIV*, *PrEP*, *PEP*, *prophylaxis*. O uso das palavras-chaves caracteriza uma seleção dos estudos envolvendo os ensaios clínicos do Cabotegravir como uma ferramenta de profilaxia para o HIV. Além disso, não se viu a necessidade de requisitos quanto aos anos de publicações dos materiais.

Os critérios de inclusão foram estudos publicados em que pesquisaram a utilização do CAB-LA em HSH e Mulheres Trans no ensaio intitulado HPTN 083, assim como a utilização do mesmo em mulheres cisgêneras no ensaio clínico HPTN 084, e que, por assim, tiveram estudos acerca da sua eficiência em comparação ao uso do TDF/FTC como medida de profilaxia à novas infecções ao HIV.

Além disso, também foram incluídas referências teóricas em sites do programa HPTN, utilização de dados obtidos da Organização Mundial de Saúde, Ministério da Saúde do Governo Federal e do Boletim Epidemiológico de 2023, com o objetivo de apresentar dados sobre o cenário da infecção mundial e nacional, e também, discussões em torno dos usos de ferramentas no que se trata das prevenções e tratamentos ao vírus.

Por fim, dos vinte arquivos selecionados durante a busca de bibliografias, foram designados dezesseis artigos que se caracterizam apropriados para este estudo.

5. RESULTADOS

5.1 O uso do cabotegravir em ação prolongada de modo injetável em comparação ao uso contínuo do fumarato de tenofovir desoproxila associado com emtricitabina

A implementação da PrEP nos grupos considerados populações de risco teve uma grande importância no que se refere à abordagens de profilaxia do HIV. Isso se deve à introdução do fumarato de tenofovir desoproxila associado com emtricitabina (TDF/FTC). A utilização deste fármaco se caracteriza por ser de uso contínuo e de uso oral.

Mesmo com uma queda significativa em novas infecções de HIV por meio do uso do TDF/FTC, foram observados que ocorriam casos de infecção, isto devido ao uso de maneira interrompida do medicamento que necessitava de ser diário, além de outros fatores que atrapalham na adesão do medicamento.

Com isso, surgiu uma necessidade de uma nova abordagem, que partissem de um medicamento que pudesse ser mais eficiente do que o anterior e que houvesse uma maior adesão, fazendo com que resultasse nas melhorias acerca das deficiências apresentadas nos ensaios anteriores da PrEP oral. Dito isso, alguns estudiosos passaram a estudar o Cabotegravir em paralelo ao TDC/FTC.

O uso atual do TDF/FTC evita aproximadamente 36,3% de chances de novas infecções por HIV (intervalo de credibilidade de 95% 25,6– 48,7%) entre todos os HSH residentes na cidade de Atlanta entre os anos de 2022 e 2026. (MITCHELL et al., 2023)

As infecções emergentes por tenofovir disoproxil fumarato mais emtricitabina são raras no contexto de alta adesão à PrEP oral diária; quase todas as infecções observadas no grupo de PrEP oral diária do HPTN 083 ocorreram em participantes com baixa adesão ou sem evidência de dosagem do medicamento. (LANDOVITZ et al, 2023)

Em uma mesma comparação, o uso da CAB com uso semelhante pode prevenir 44,6% (33,2– 56,6%) infecções. A eficácia da CAB, assim como sua adesão, foi de 91%, a partir dos dados utilizados do HPTN 083 e de ensaios anteriores de TDF/FTC. (MITCHELL et al., 2023)

O ensaio clínico presente em HPTN 083 demonstraram um aumento de até 88% na eficácia do cabotegravir de ação prolongada (CABLA) em uma comparação com o tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC) oral contínuo.

(SHARMA and HILL, 2024) Detalhes podem ser observados na Tabela 2.

Type of PrEP (Area of Study)	Current Cost of PrEP, US\$ ppy	Trial Name (Year)	Risk Population	Key Findings
Continuous TDF/FTC (international)	\$48 [11]	iPrEx (2010) [12]	MSM and TGW	Daily oral TDF/FTC treatment resulted in a 44% risk reduction in HIV incidence
		TDF2 (2012) [13]	Heterosexual men and women	Daily oral TDF/FTC treatment resulted in a 62% risk reduction in HIV incidence
		PartnersPrEP (2012) [14]	Serodiscordant heterosexual couples	Daily oral TDF/FTC treatment resulted in a 75% risk reduction in HIV incidence
		PROUD (2016) [15]	MSM	86% risk reduction of HIV incidence in groups using daily oral TDF/FTC
Event-driven TDF/FTC (France)	\$12 [11, 16]	IPERGAY (2015) [17]	MSM	86% risk reduction in HIV incidence groups using event-driven TDF/FTC
Continuous and event-driven TDF/FTC (France)	\$48 (continuous); \$12 (event-driven) [11, 16]	PREVENIR (2022) [18]	MSM and TGW	No difference in HIV incidence between groups using continuous or event-driven PrEP
Continuous CAB-LA (international)	\$22 200 [19] (\$250 target price [20])	HPTN 083 (2021) [21]	MSM and TGW	66% reduction in HIV infections using CAB-LA vs TDF/FTC
		HPTN 084 (2022) [22]	18- to 45-year-old women	88% reduction in HIV infection using CAB-LA vs TDF/FTC

Tabela 2. Principais ensaios de profilaxia pré-exposição realizados de 2010 em diante. Mitchell et al., 2023. Abreviaturas: CAB-LA, cabotegravir de ação prolongada; HIV, vírus da imunodeficiência humana; HPTN, Rede de Ensaios de Prevenção do HIV; IPERGAY, intervenção preventiva de exposição a riscos com e para gays; iPrEx, iniciativa de profilaxia pré-exposição; HSH, homens que fazem sexo com homens; PrEP, profilaxia pré-exposição; PREVENIR, Agência Francesa de Pesquisa sobre a Sida Prévenir; PROUD, opção de pré-exposição para reduzir o HIV no Reino Unido; ppy, por pessoa por ano; TDF2, ensaio de profilaxia oral do HIV TDF/FTC no Botswana; TDF/FTC, tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina; MTG, mulheres trans; US\$, dólares dos Estados Unidos

Foi comparado o impacto potencial do TDF/FTC e do CAB em nível populacional entre HSH em Atlanta, Geórgia. O aumento do uso de CAB em 20% poderia aumentar o impacto incremental sobre TDF/FTC para 30,0% entre 2022–2026. Se a eficácia do CAB fosse semelhante à do HPTN 083, o CAB poderia prevenir mais infecções do que o TDF/FTC com uso semelhante. (MITCHEL et al., 2023)

No estudo presente no ensaio HPTN 084, realizado em mulheres sul-africanas, Joseph et al., 2022 relata que a eficácia da PrEP oral, pelo uso do TDF/FTC, está fortemente relacionada com a adesão e, portanto, é importante começar por avaliar o nível de adesão à PrEP em mulheres grávidas e puérperas que relatam estar sob PrEP. Murchu et al, sugere que a eficácia da PrEP oral seria de aproximadamente 45%. Em outra meta-análise realizada, Hanscom et al., por meio de estudos de eficácia da PrEP oral em mulheres heterossexuais, a eficácia média em estudos com pelo menos 50% de adesão foi de 65% (IC 95%: 26-83%).

A partir dos estudos obtidos pelo HPTN 083, o medicamento CAB – LA reduziu o risco de adquirir HIV sexualmente em 66% em comparação com a PrEP

oral diária. O segundo ensaio, HPTN 084, foi realizado com 3.223 mulheres cis mais expostas ao risco. (UNAIDS Brasil, 2021)

Em um estudo de modelagem proposto por Johnson et al. indica por alguns métodos as projeções para a incidência do HIV de 2025 a 2035.

	Base	Cenário 1: Somente PrEP oral	Cenário 2: Apenas CAB-LA	Cenário 3: PrEP oral ou CAB-LA
Novas infecções por HIV (milhares) em				
Mulheres em CPN* ou amamentando	100 (89-111)	91 (80-102)	59 (34-81)	61 (43-77)
Neonatos (adquiridos intra/periparto)	16,8 (15,2-18,5)	16,2 (14,5-17,8)	14,7 (12,9-16,5)	14,8 (13,1-16,4)
Crianças amamentadas (<3 anos)	35,2 (31,4-39,6)	33,3 (29,6-37,5)	24,8 (18,2-30,7)	25,4 (20,2-30,3)
Total de novas infecções	1309 (1192-1433)	1293 (1179-1414)	1229 (1104-1349)	1235 (1119-1353)
% de redução de novos VIH (em relação à base)				
Mulheres em CPN* ou amamentando	-	8,6% (4,8-12,9)	41,2% (19,8-65)	39,0% (23,4-55,9)
Neonatos (adquiridos intra/periparto)	-	4,0% (2,1-5,8)	12,6% (6,0-19,4)	12,4% (7,4-16,8)
Crianças amamentadas (<3 anos)	-	5,3% (3,0-8,2)	29,5% (13,9-46,8)	27,6% (16,5-39,9)
Toda transmissão vertical do HIV	-	4,9% (2,7-7,4)	24,0% (11,4-37,9)	22,7% (13,5-32,5)
Total de novas infecções		1,2% (0,7-1,7)	6,1% (2,9-9,6)	5,6% (3,4-8,0)
Infecções evitadas por 100 adicionais pessoa-anos em PrEP	-	0,79 (0,45-1,21)	1,15 (0,86-1,62)	1,21 (0,87-1,92)

Tabela 3. Projeções para a incidência do HIV de 2025 a 2035. Johnson et al., 2021.

Landovitz et al., relatam os dados do primeiro ano de acompanhamento aberto do estudo das comparações do uso cabotegravir de ação prolongada com a PrEP oral. A incidência do HIV no primeiro ano não cego foi de 0,82 por 100 pessoas-ano para a PrEP de ação prolongada e 2,27 por 100 pessoas-ano para a PrEP oral diária. O acompanhamento aberto é fundamental para compreender a eficácia da nova modalidade de PrEP no mundo real.

Os resultados apresentados pelo HPTN 083 apontam que as infecções no grupo PrEP de ação prolongada, como visto na **Figura 4**, e que foram classificadas da seguinte forma: grupo A, infecções presentes no início do estudo (prevalentes ou basais); grupo B, infecções detectadas mais de 6 meses após a última injeção de cabotegravir; grupo C, infecções detectadas durante a fase de introdução oral; grupo D, infecções no ambiente pontual (sem atrasos superiores a 10 semanas entre 8 semanas intervalos de injeção); grupo DX, infecções no contexto de pelo menos um atraso entre injeções de 10 semanas ou mais, mas não atendendo aos critérios do grupo B; e grupo BR, infecções detectadas mais de 6 meses após a última injeção que foram identificadas quando a PrEP de ação prolongada foi reiniciada no estudo aberto. (LANDOVITZ et. al. 2021)

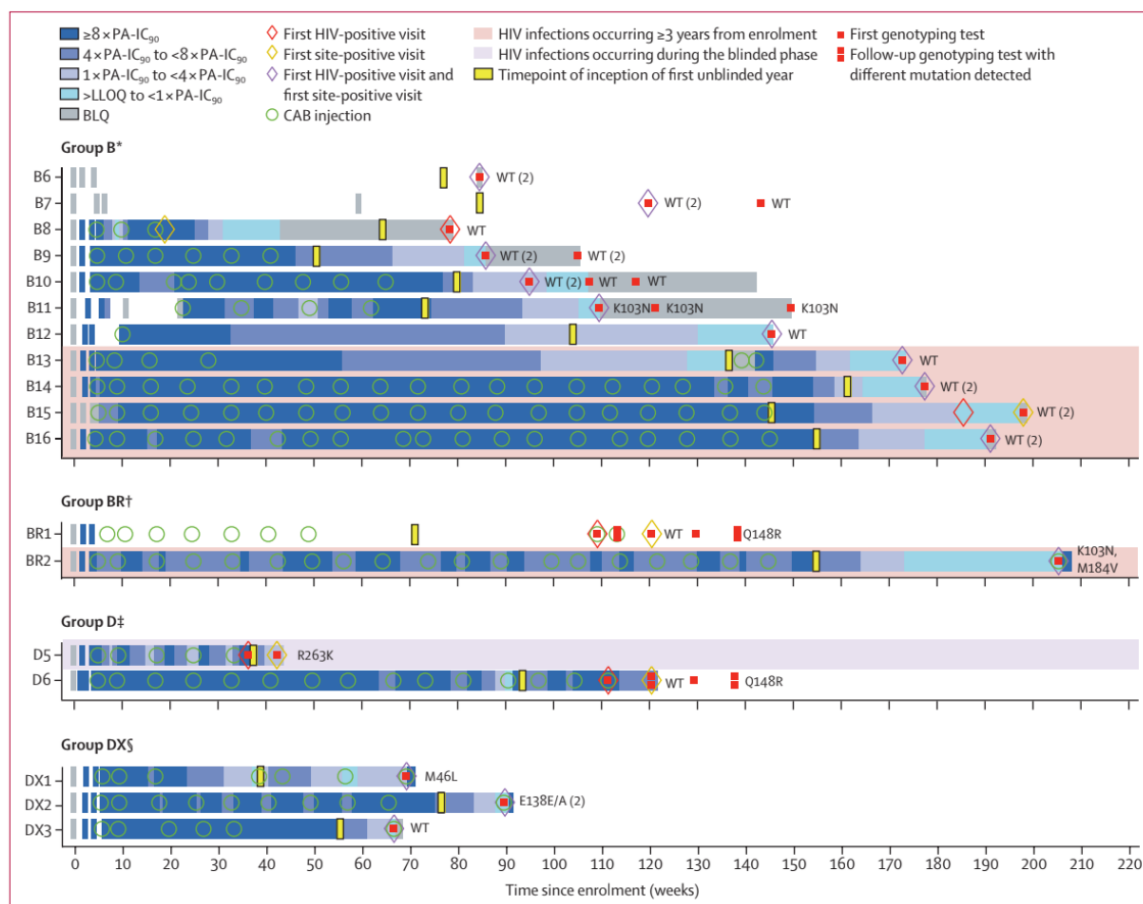


Figura 4: Dados farmacológicos e virológicos para infecções por HIV no grupo do cabotegravir de ação prolongada identificados na análise estendida. Landovitz et al.

Os resultados da genotipagem do HIV podem ser observados nas barras horizontais à direita. As principais mutações de resistência são mostradas para inibidores de transcriptase reversa de nucleosídeos ou nucleotídeos, inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos, inibidores de protease e inibidores de transferência de fita de integrase.

A primeira visita com resultado de genotipagem é mostrada com um único quadrado vermelho; visitas posteriores com resultados de genotipagem são mostradas com dois quadrados vermelhos. O sombreado rosa indica participantes para os quais as infecções ocorreram há mais de 3 anos após a inscrição e que foram, portanto, excluídos das análises de eficácia pré-especificadas..

5.2 Limitações encontradas no uso do cabotegravir em ação prolongada

A implementação dos ensaios HPTN 083 e HPTN 084 tiveram diversas contribuições no cenário de prevenção às novas infecções de HIV. No entanto, ainda existem algumas ocorrências encontradas durante o processo que são vistas como

adversidades.

Durante as pesquisas do HPTN 083, o rastreio do RNA do HIV, no qual facilita a redução do risco de resistência ao inibidor da transferência de cadeia integral em pessoas que recebem cabotegravir, teria detectado a maioria das infecções por HIV antes da presença dos principais RAM do INSTI (ESHLEMAN et al., 2022).

Um dos casos, o teste de RNA do HIV, detectou uma infecção na primeira consulta OLE (estudo clínico aberto). No entanto, como o teste rápido de HIV não foi reativo, o participante recebeu uma injeção de CAB antes que o local tomasse conhecimento da infecção. O site tomou conhecimento da infecção quando o resultado do RNA do HIV ficou disponível, antes do surgimento da resistência ao INSTI. (MARZINKE et al., 2023)

Embora existam alguns benefícios da triagem de RNA do HIV no contexto da PrEP CAB-LA, como citado anteriormente, este teste possui inviabilidade em certos locais e gera alto custo e complexidade para a implementação.

Em outro ponto, foi comprovado que os ensaios do cabotegravir de ação prolongada evitam a necessidade de uma atividade diária ou pericoital na ingestão de comprimidos, no entanto, Landovitz et al. aborda que ocorra ainda uma carência na adesão às injeções. Isso se supõe por ainda exigir que os consumidores comprem o medicamento mesmo com as injeções sendo de menor frequência.

As injeções de CAB-LA são administradas em um ambiente clínico como uma injeção intramuscular nos glúteos, o que exige uma consideração cuidadosa no que se trata de ser utilizado por familiares, caso as injeções sejam permitidas de serem manipuladas de maneira regular fora dos ambientes clínicos, se tornando um desafio para a caracterização e rastreio.

A farmacocinética do Cabotegravir possui um decaimento que necessita de uma boa definição de sua reação no sistema do usuário. Isso fará com que o utilizador do medicamento compreenda quanto tempo o efeito do fármaco agirá, antes que seja realizada uma próxima aplicação, permitindo uma devida proteção e uma orientação cuidadosa desenvolvida para doses atrasadas ou esquecidas.

A literatura sobre contracepção injetável sugere uma alta taxa de não adesão após o uso inicial de contracepção hormonal injetável (MURPHY et al., 2008) e, por esse motivo, não se espera que mesmo uma formulação de PrEP injetável com ação prolongada resolva os desafios de adesão para todos os pacientes.

Em uma análise nas reações ocorridas no local da injeção foram relatadas em

1.724 participantes (81,4%) no grupo cabotegravir que recebeu pelo menos uma injeção. As reações no local da injeção foram em sua maioria leves ou moderadas em gravidade e diminuem em frequência ao longo do tempo. Essas informações podem ser observadas na **Figura 5**.

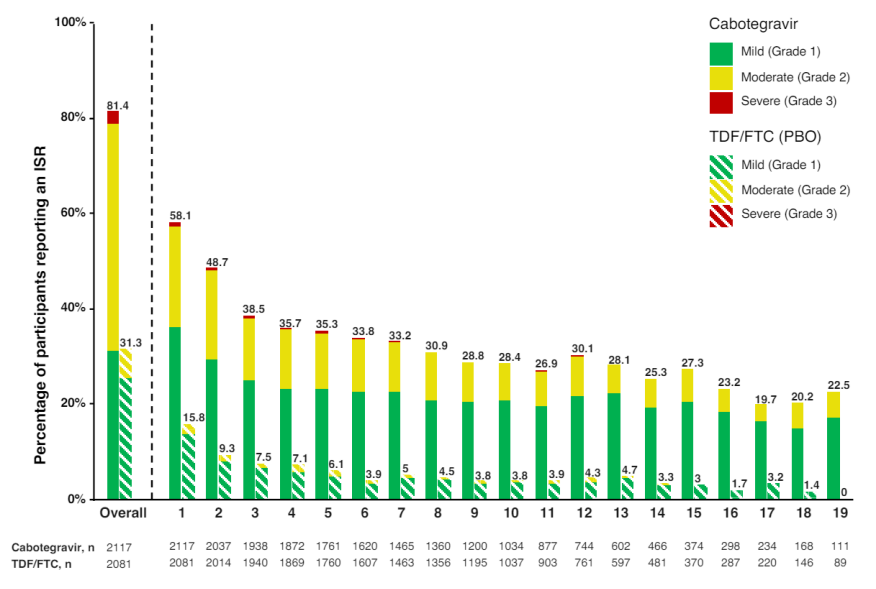


Figura 5. A figura mostra a proporção de participantes que receberam pelo menos uma injeção do produto do estudo cego e que relataram uma reação no local da injeção. As barras sólidas representam os participantes randomizados para o braço cabotegravir; barras hachuradas representam participantes randomizados para o braço TDF/FTC que receberam injeções de “placebo” compostas por solução intra lipídica a 20%. Em cada barra do histograma, verde, amarelo e vermelho representam a proporção de reações leves, moderadas e graves, respectivamente. MURPHY et al., 2008. Abreviaturas: TVF-DP, tenofovir-difosfato; TDF, tenofovir disoproxil fumarato; FTC, emtricitabina. Fonte: Landovitz et al. 2021

Dos 2.117 participantes que receberam pelo menos uma injeção ativa de CAB-LA, 50 (2,4%) interromperam permanentemente as injeções devido a um evento adverso relacionado à injeção; a descontinuação foi fortemente associada ao aumento da gravidade das reações no local da injeção. (LANDOVITZ et al. 2021)

Das 10.666 reações no local da injeção no grupo do cabotegravir, 6.486 (60,8%) foram dor e 2.530 (23,7%) foram sensibilidade; os eventos começaram em mediana de 1 dia (IQR, 0 a 2) após a injeção e duraram em média 3 dias (IQR, 2 a 6). Informações presentes na **Figura 6**.

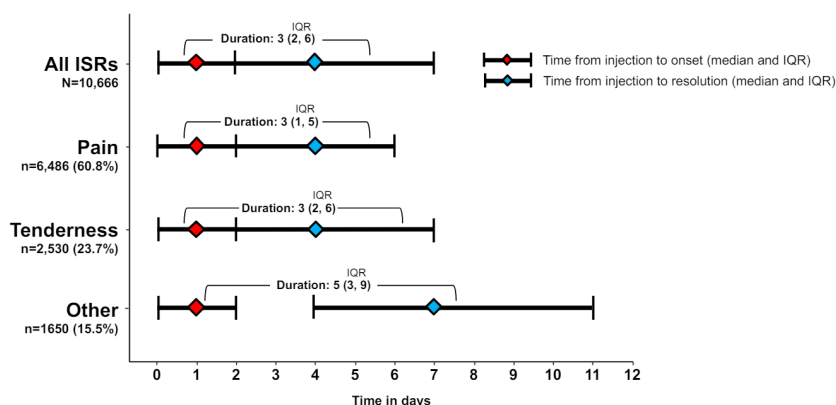


Figura 6. A figura mostra o momento do início das ISRs em relação à injeção mais próxima do produto do estudo. O losango vermelho representa o tempo médio desde a injeção até o início dos sintomas; o losango azul representa o tempo médio desde a injeção até a resolução. As barras de erro representam os AIQs. “Outras” reações incluem endurecimento, nódulo, hematoma, hematomas, descoloração, inchaço, eritema, coceira, calor, anestesia, hemorragia e abscesso. Abreviaturas: ISR, reação no local da injeção; AIQ, índices interquartis. Fonte: Landovitz et al. 2021

Acerca do ponto de vista financeiro, Sharma & Hill se baseia pelo NNTB (número necessário para tratar e se beneficiar), e relata que o custo médio por infecção por HIV evitada por meio de do medicamento CAB-LA é de cerca de 949,487 dólares em populações de risco. Esse valor ultrapassa o gasto total anual de muitos países. (HILL et al., 2023)

Country (Year Recorded)	PrEP Spending, US\$	Annual Infections, No.
Zimbabwe (2020)	98 152 317	25 000
South Africa (2020)	14 978 901	220 000
Brazil (2023)	6 000 000	920 000
Kenya (2021)	4 324 962	35 000
Thailand (2021)	2 605 157	520 000
Malawi (2021)	1 598 000	20 000
Dominican Republic (2021)	1 271 961	4200
Ukraine (2021)	230 825	240 000
Bangladesh (2021)	143 253	1100
Kazakhstan (2021)	119 722	3500

Tabela 4. Os 10 principais países de baixa e média renda por gastos com profilaxia pré-exposição (US\$) e infecções anuais registradas no ano mais recente. Fontes: Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS e Sociedade Internacional de AIDS. Abreviaturas: PrEP, profilaxia pré-exposição; US\$, dólares dos Estados Unidos.

Considerando o custo de oportunidade, o uso em larga escala do CAB-LA reduziria significativamente o número de infecções prevenidas com sucesso e o

dinheiro disponível para outros serviços preventivos (PARKER et al., 1999). Além do que, o uso expansivo e generalizado de CAB-LA infere em tempo e custos financeiros adicionais, cujo a administração de injeções necessitaria de tempo de consulta, formação e pessoal adicionais.

No Brasil, a situação se torna diferente ao considerar que o país foi excluído da licença voluntária do ViiV-MPP. Caso contrário, o Brasil teria que arcar com altos custos comerciais pelo CAB-LA, tornando inviável. (GRANT et al., 2022)

Prever mudanças nos custos e na disponibilidade do CAB-LA é difícil, dada a crescente pressão para preços mais baixos (GRANT et al., 2022). Sua viabilidade depende da redução de custos: Jamieson et al. sugerem que o CAB-LA poderia ser uma solução econômica, se o preço fosse de US\$63,21 a US\$101,29 por pessoa por ano. Dado o seu custo genérico estimado de US\$16 a US\$34 por pessoa por ano, isso poderia ser possível (CLINTON HEALTH ACCESS INITIATIVE, 2022).

Entretanto, ainda o ocorre uma falta de aprovação do CAB-LA em países de baixa e média renda e pesquisa limitada sobre os efeitos do CAB-LA, inclusive durante a gravidez ou coinfeção, significa que é improvável que esteja amplamente disponível no futuro imediato (PEBODY et al., 2023).

Outro fator a ser considerado durante os ensaios da PrEP injetável, são o aumento concomitantes de ISTs. Em um estudo realizado em um hospital de Londres, foram realizados 204.767 testes de IST (mediana de 9 por pessoa [IQR 3–18]) entre os participantes do ensaio HSH durante o acompanhamento (19.075 pessoas-ano). Neste mesmo estudo houve cerca de 18.607 diagnósticos de IST, nos quais foram detectadas clamídia, gonorreia e sífilis precoce. A taxa de positividade do teste foi de 9,1%. (SULLIVAN et al., 2023)

A incidência média de IST observada foi de 97,5 por 100 pessoas-ano (IC 95% 78,7–121,0), que teve seu número reduzido para 68,1 por 100 pessoas-ano (IC 95% 50,9 –90,9) quando contabilizado o número de testes de IST.

	MSM Impact participants (n=17 770)	MSM non-trial attendees (all; n=85 072)	MSM non-trial attendees ever at risk of HIV acquisition (n=61 324)
Unadjusted			
Any STI	97.5 (78.7–121.0)	39.7 (33.9–46.5)	42.8 (37.0–49.3)
Chlamydia	42.2 (34.8–51.2)	15.2 (13.1–17.6)	16.6 (14.6–18.8)
Gonorrhoea	48.4 (37.8–62.1)	20.4 (16.6–24.9)	22.1 (18.4–26.5)
Syphilis	6.90 (6.07–7.83)	4.14 (3.72–4.62)	4.08 (3.71–4.50)
Adjusted for number of STI tests			
Any STI	68.1 (50.9–90.9)	24.8 (22.0–27.9)	28.3 (26.1–30.7)
Chlamydia	28.4 (20.7–38.9)	6.04 (5.23–6.98)	7.63 (7.05–8.26)
Gonorrhoea	35.0 (24.5–50.0)	8.14 (6.52–10.2)	10.2 (8.90–11.7)
Syphilis	4.47 (3.32–6.01)	1.80 (1.41–2.29)	1.82 (1.39–2.39)

Tabela 5: Incidência de IST bacterianas por 100 pessoas-ano entre participantes de ensaios com HSH e participantes que não participaram do ensaio

Os dados são apresentados com ICs de 95%. As estimativas de incidência são baseadas em participantes HIV-negativos que acessam um serviço de saúde sexual participante com pelo menos um atendimento de acompanhamento após a inscrição (participantes do Impacto) ou pelo menos duas visitas após o início do recrutamento nesse serviço (participantes que não participaram do ensaio) até 29 de fevereiro, 2020, com teste de HIV registrado e sem evidência de obtenção de PrEP de outra fonte; a análise exclui 54 participantes do ensaio sem registro de recebimento de prescrição de PrEP durante o período de análise, dez participantes do ensaio que provavelmente adquiriram o HIV antes da inscrição e do uso da PrEP do ensaio, e 928.958 indivíduos com apenas um comparecimento ao serviço de saúde sexual (2.793 participantes do ensaio e 926.165 participantes não experimentais). Já em risco de aquisição do HIV refere-se a indivíduos com elegibilidade para PrEP, códigos de oferta ou prescrição, ou marcadores de maior risco desde o início do acompanhamento até 29 de fevereiro de 2020.

A elevada incidência de IST entre os participantes é consistente com a experiência noutros locais que utilizam a PrEP em homens gays e bissexuais, bem como com estudos em mulheres jovens na África Subsaariana, e apoia as recomendações nas orientações clínicas para testes regulares de IST aos utilizadores de PrEP. (TRAEGGER et al., 2019)

No entanto, como os diagnósticos de IST estavam concentrados num subgrupo de utilizadores de PrEP, pode acontecer que estas recomendações possam ser mais adaptadas ao indivíduo e seja necessário mais trabalho para melhor definir aqueles com diferentes níveis de risco de IST. Isto reflete os resultados do ensaio PrEP, que mostrou uma incidência de IST de 91,9 por 100 pessoas-ano, com 25% dos participantes representando 76% de todas as IST (TRAEGGER et al., 2019).

6. DISCUSSÃO

Perante a literatura abordada, pode-se apontar que, os ensaios realizados, tanto o HPTN 083 quanto o HPTN 084, apresentaram resultados positivos no que se diz respeito na busca de novas ferramentas de profilaxia para novas infecções do HIV. Os estudos referidos indicam maior eficiência do cabotegravir de ação prolongada como forma de PrEP, considerando a eficiência, em comparação com o fumarato de tenofovir desoproxila associado com emtricitabina.

No entanto, existem algumas implicações acerca do novo medicamento, o uso do CAB - LA. que impede uma maior adesão do público alvo notado na bibliografia, o que sugere que ocorra uma melhor abordagem no uso de aplicação do PrEP injetável - como maior controle, rastreio e equipe colaborativa - a fim de obter-se os resultados desejados mostrados em ensaios clínicos.

Os altos custos que exigem na adaptação das equipes e ferramentas adequadas, assim como o alto custo do medicamento, corrobora com as demais adversidades mostradas ao decorrer das investigações presentes. Acredita-se que com a quebra da patente do medicamento ou de uma liberação do licenciamento, assim como ocorrida no Brasil, possa ser uma alternativa que auxilia nos custos dos governos e uma cobertura global do CAB-LA à população.

Em meio de comparação, o valor de custo do Cabotegravir seria em torno de U\$44 mil por ano por pessoa. Sendo que o cabotegravir é um medicamento de uso contínuo de 6 a 8 semanas. Enquanto isso, o novo medicamento da Gilead, é em torno de U\$42,5 mil por ano por pessoa. Este último sendo por dose semestral.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A epidemia existente do HIV ficou claro que é uma preocupação de grau magnificente, e até que esteja disponível uma vacina preventiva altamente eficaz contra a infecção pelo HIV, é de suma necessária que ocorra novas estratégias de prevenção de novas infecções para conter uma pandemia de HIV em curso.

O CAB-LA surgiu como uma nova e positiva alternativa e de extrema eficiência, que juntamente com outras ferramentas de prevenção, pode ajudar na diminuição do números de novos casos.

Por fim, presume-se que, novas políticas com maior grau de dedicação e compromisso para a ciência e pesquisa, podem garantir com que mais infecções por

HIV sejam evitadas. O que cabe então, é um maior incentivo, na qual possa-se obter investimentos em materiais e maiores recursos financeiros nos setores responsáveis por esses avanços científicos, a fim de contornar essas barreiras existentes, ou até mesmo, em buscas de novas alternativas que possam auxiliar nos objetivos desejados

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA INTERDISCIPLINAR de AIDS (ABIA). **Terminologia**. Disponível em: <https://unaid.org.br/terminologia/> Acesso em: 23 setembro. 2022.

ANDERSON, P. L., MARZINKE, M. A., & GLIDDEN, D. V. (2023). Updating the Adherence-Response for Oral Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate for Human Immunodeficiency Virus Pre-Exposure Prophylaxis Among Cisgender Women. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, 76(10), 1850–1853. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad021>

BRASIL. Ministério da Saúde. **AIDS/HIV**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aids-hiv>. Acesso em: 23 set. 2024.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. HIV/AIDS - 2021. Brasília: Ministério da Saúde. Número Especial. Dez. 2021
<<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim-epidemiologico-especial-hiv-aids-2021.pdf/view>>
Acesso em: 16 de novembro de 2022.

BRASIL. Ministério da saúde. **Boletim epidemiológico HIV e AIDS 2023**. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2023/hiv-aids/boletim-epidemiologico-hiv-e-aids-2023.pdf/view>. Acesso em: 23 julho. 2024.

CAMBIANO, V., MINERS, A., LAMPE, F. C., MCCORMACK, S., GILL, O. N., HART, G., FENTON, K. A., CAIRNS, G., THOPSON, M., DELPECH, V., RODGER, A. J., & PHILLIPS, A. N. (2023). The effect of combination prevention strategies on HIV incidence among gay and bisexual men who have sex with men in the UK: a model-based analysis. **The Lancet. HIV**, 10(11), e713–e722. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(23\)00204-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(23)00204-7)

DVORY-SOBOL, H., SHAIK, N., CALLEBAUT, C., & Rhee, M. S. (2022). Lenacapavir: a first-in-class HIV-1 capsid inhibitor. **Current opinion in HIV and AIDS**, 17(1), 15–21. <https://doi.org/10.1097/COH.000000000000071>

ESHLEMAN, S. H., FOGEL, J. M., HALVAS, E. K., PIWOWAR-MANNING, E., MARZINKE, M. A., KOFRON, R., WANG, Z., MELLORS, J., MCCAULEY, M., RINEHART, A. R., ST CLAIR, M., ADEYEYE, A., HINOJOSA, J. C., CABELLO, R., MIDDELKOOP, K., HANSCOM, B., COHEN, M. S., GRINSZTEJN, B., LANDOVITZ, R. J., & HPTN 083 Study Team (2022). HIV RNA Screening Reduces Integrase Strand Transfer Inhibitor Resistance Risk in Persons Receiving Long-Acting Cabotegravir for HIV Prevention. **The Journal of infectious diseases**, 226(12), 2170–2180. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac415>

FAUCI, A.S. The AIDS epidemic—considerations for the 21st century. **N. Engl. J. Med.** 341, 1046–1050 (1999).

<<https://www.nature.com/articles/nm0703-839>> Acesso em: 15 de novembro de 2022

GALVÃO, J. 1980-2001: Uma Cronologia da Epidemia de HIV/Aids no Brasil e no Mundo – Rio de Janeiro. **ABIA**, 2002. <http://www.abiaids.org.br/_img/media/colecao%20politicas%20publicas%20N2.pdf> Acesso em: 16 de novembro de 2022

HIV PREVENTION TRIALS NETWORK. **HIV Prevention Trials Network Launches HPTN 083**. Press releases, 20/12/2016. Disponível em: <https://www.hptn.org/news-and-events/press-releases>. Acesso em: 12 julho 2024. » <https://www.hptn.org/news-and-events/press-releases>.

HIV PREVENTION TRIALS NETWORK. **HPTN 083: a phase 2b/3 double blind safety and efficacy study of injectable cabotegravir compared to daily oral tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC), for pre-exposure prophylaxis in HIV-uninfected cisgender men and transgender women who have sex with men**. 2019a. Disponível em:

<https://drive.google.com/file/d/1YSOKhaZZ-xsj33sKd6ISfNDfiunQpuZQ/view> Acesso em: 12 julho 2024.

» <https://drive.google.com/file/d/1YSOKhaZZ-xsj33sKd6ISfNDfiunQpuZQ/view>

HIV PREVENTION TRIALS NETWORK. **HPTN 084: a phase 3 double blind safety and efficacy study of long-acting injectable cabotegravir compared to daily oral TDF/FTC for pre-exposure prophylaxis in HIV-uninfected women.** 2019b. Disponível em:

https://www.hptn.org/sites/default/files/inline-files/HPTN%20084%20Protocol%2C%20FINAL%2C%20v2.0%20of%206Nov2019_web.pdf. Acesso em: 12 de julho 2024

»

https://www.hptn.org/sites/default/files/inline-files/HPTN%20084%20Protocol%2C%20FINAL%2C%20v2.0%20of%206Nov2019_web.pdf.

HIV PREVENTION TRIALS NETWORK. **Long-acting injectable cabotegravir is highly effective for the prevention of HIV infection in cisgender men and transgender women who have sex with men.** Press releases, 18/05/2020. Disponível em: <https://www.hptn.org/news-and-events/press-releases>. Acesso em: 12 julho 2024.

» <https://www.hptn.org/news-and-events/press-releases>.

JOHNSON, L. F., MYER, L., JAMIESON, L., MEYER-RATH, G., DELANY-MORETLWE, S., & JOSEPH DAVEY, D. (2024). The potential benefits of long-acting injectable cabotegravir in pregnant and breastfeeding women and their infants. **Wolters Kluwer Health, Inc.**, 38(4), 589–594. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000003803>

LANDOVITZ, R. J., DONNEL, D., CLEMENT, M. E., HANSCOM, B., COTTLE, L., COELHO, L., CABELLO, R., CHARİYALERTSAK, S., DUNNE, E. F., FRANK, I., GALLARDO-CARTAGENA, J. A., GAUR, A. H., GONZALES, P., TRAN, H. V., HINOSOJA, J. C., KALLAS, E. G., KELLEY, C. F., LOSSO, M. H., MADRUGA, J. V., MIDDELKOOP, K., ... HPTN 083 Study Team (2021). Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. **The New England journal of medicine**, 385(7), 595–608. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101016>

LANDOVITZ, R. J., HANSCOM, B. S., CLEMEND, M. E., TRAN, H. V., KALLAS, E. G., MAGNUS, M., SUED, O., SANCHEZ, J., SCOTT, H., ERON, J. J., DEL RIO, C., FIELDS, S. D., MARZINKE, M. A., ESHLEMAN, S. H., DONNEL, D., SPINELLI, M. A., KOFRON, R. M., BERMAN, R., PIWOWAR-MANNING, E. M., RICHARDSON, P. A., HPTN 083 Study Team (2023). Efficacy and safety of long-acting cabotegravir compared with daily oral tenofovir disoproxil fumarate plus emtricitabine to prevent HIV infection in cisgender men and transgender women who have sex with men 1 year after study unblinding: a secondary analysis of the phase 2b and 3 HPTN 083 randomised controlled trial. **The Lancet HIV**, 10(12), e767–e778. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(23\)00261-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(23)00261-8)

LANDOVITZ, R. J., KOFRON, R., MCCAULEY, M. The promise and pitfalls of long-acting injectable agents for HIV prevention. **Curr Opin HIV AIDS**. 2016 Jan;11(1):122-8. doi:10.1097/COH.0000000000000219. PMID:26633643; PMCID: PMC4747082.

MAINA, E. K.; ADAN, E. K; MUREITH, H; MURIUKI, J; LWEMBE, R. M. A Review of Current Strategies Towards the Elimination of Latent HIV-1 and Subsequent HIV-1 Cure. **Bentham Science.Current HIV Research**, 2021, Vol. 19, no 1 15. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32819259/>> Acesso em: 14 de novembro de 2022

MARZINKE, M. A., FOGEL, J. M., WANG, Z., PIWOWAR-MANNING, E., KOFRON, R., MOSER, A., BHANDARI, P., GOLLINGS, R., BUSHMAN, L. R., WENG, L., HALVAS, E. K., MELLORS, J., ANDERSON, P. L., PERSAUD, D., HENDRIX, C. W., MCCAULEY, M., RINEHART, A. R., St CLAIR, M., FORD, S. L., ROONEY, J. F., ESHLEMAN, S. H. (2023). Extended Analysis of HIV Infection in Cisgender Men and Transgender Women Who Have Sex with Men Receiving Injectable Cabotegravir for HIV Prevention: HPTN 083. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, 67(4), e0005323. <https://doi.org/10.1128/aac.00053-23>

MARZINKE, M. A., GRINSZTEJN, B., FOGEL, J. M., PIWOWAR-MANNING, E., Li, M., WENG, L., MCCAULEY, M., CUMMINGS, V., AHMED, S., HAINES, C. D., BUSHMAN, L. R., PETROPOULOS, C., PERSAUD, D., ADEYEYE, A., KOFRON, R.,

RINEHART, A., ST CLAIR, M., ROONEY, J. F., PRYLUKA, D., COELHO, L., ESHLEMAN, S. H. (2021). Characterization of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in Cisgender Men and Transgender Women Who Have Sex With Men Receiving Injectable Cabotegravir for HIV Prevention: HPTN 083. **The Journal of infectious diseases**, 224(9), 1581–1592. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab152>

MITCHELL, K. M., NOILY, M. C., HANSCOM, B., MOORE, M., TODD, J., PAZ-BAILEY, G., WEJNERT, C., LIU, A., DONNEL, D. J., GRINSZTEJN, B., LANDOVITZ, R. J., & DIMITROV, D. T. (2023). Estimating the impact of HIV PrEP regimens containing long-acting injectable cabotegravir or daily oral tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine among men who have sex with men in the United States: a mathematical modelling study for HPTN 083. **Lancet regional health. Americas**, 18, 100416. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100416>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **HIV/AIDS**. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids?gad_source=1&qclid=Cj0KCQjwo8S3BhDeARIsAFRmkOPfr4Jf8mTTRXhaSdeKioSdBHlOoWEkqZRmBv51NR9JZxMjaJ7sNqEaApFREALw_wcB. Acesso em: 23 julho. 2024.

PURPOSE. **Purpose Studies**. Disponível em: <https://www.purposestudies.com/>. Acesso em: 04 set. 2024.

SANTOS, N. S. O; ROMANOS, M. T .V; WIGG, M. D; COUCEIRO, J. N. S.S. **Virologia Humana**. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro - RJ. 4ª Edição. p.636

SHARMA, I., & HILL, A. (2024). Global HIV Incidence Analysis and Implications for Affordability Using Long-Acting Cabotegravir Versus Continuous and Event-Driven Oral Preexposure Prophylaxis. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, 78(2), 386–394. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad537>

SILVA, D. G. da; LIMA, R. C. C.; OLIVEIRA, F. G. de; OTERO, S. G.; NATÁRIO, R. M.; PEREIRA, L. T. T.; PAZ, R. A. A.; OLIVEIRA, C. F. de; VINHORT, G. F. de O.; SANTOS, M. L. F. dos. Epidemiological profile of HIV/AIDS inpatients in Brazil: An integrative literature review. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 10, n. 9, p. e19410917976, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i9.17976. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/17976>> Acesso em: 16 nov. 2022.

STANSFIELD, S. E., HEITNER, J., MITCHELL, K. M., DOYLE, C. M., MILWILD, R. M., MOORE, M., DONNEL, D. J., HANSCOM, B., XIA, Y., MAHEU-GIROUX, M., VIJVER, D. V., Wang, H., Barnabas, R., Boily, M. C., & Dimitrov, D. T. (2023). Population-level impact of expanding PrEP coverage by offering long-acting injectable PrEP to MSM in three high-resource settings: a model comparison analysis. *Journal of the International AIDS Society*, 26 Suppl 2(Suppl 2), e26109. <https://doi.org/10.1002/jia2.26109>

SULLIVAN, A. K., SAUNDERS, J., DESAI, M., CARTIER, A., MITCHELL, H. D., JAFFER, S., OGAZ, D., CHIAVENNA, C., CHARLLET, A., DIAMENT, V., GOLOMBEK, R., MANAVI, K., PRIESTLEY, C., WATERS, L. J., MILINKOVIC, A., MCOWAN, A., ESTCOURT, C., SABIN, C. A., RODGER, A., GOLD, D., Impact Study Group (2023). HIV pre-exposure prophylaxis and its implementation in the PrEP Impact Trial in England: a pragmatic health technology assessment. **The Lancet HIV**, 10(12), e790–e806. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(23\)00256-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(23)00256-4)

PESQUISA detalha distribuição dos subtipos do HIV no Brasil. **Agência Brasil**, 26 set. 2019. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2019-09/pesquisa-detalha-distribuicao-dos-subtipos-do-hiv-no-brasil>. Acesso em: 15 out. 2024.

TEIXEIRA, L.G; CHAGAS, B. L. F; ALVES, F. S; PADRON, G. M. S; RIBEIRO, J. C; AMARAL, R. C; ORSOLIN, P. C; JUNIOR, V. P. N. O perfil epidemiológico da AIDS no Brasil. **Brazilian Journal of Health Review**. vol. 5 <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/43504>>. Acesso em: 14 de novembro de 2022.

The Lancet Hiv (2023). Making the most of a fertile PrEP landscape. **The lancet. HIV**, 10(12), e755. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(23\)00303-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(23)00303-X)

ZHAO, R., FAIRLEY, C. K., COOK, A. R., PHANUPHAK, N., HE, S., TIEOSAPJAROEN, W., CHOW, E. P. F., PHILLIPS, T. R., JIN TAIN, R. K., WEI, Y., SHEN, M., ZHUANG, G., ONG, J. J., & ZHANG, L. (2024). Optimising HIV pre-exposure prophylaxis and testing strategies in men who have sex with men in Australia, Thailand, and China: a modelling study and cost-effectiveness analysis. **The Lancet. Global health**, 12(2), e243–e256. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00536-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00536-3)