

Qual é o benefício das intervenções biomédicas e comportamentais na prevenção da transmissão do HIV?

What is the benefit of the biomedical and behavioral interventions in preventing HIV transmission?

Ricardo Kuchenbecker¹

RESUMO: *Introdução:* Evidências científicas sustentam a integração entre intervenções biomédicas e comportamentais visando à prevenção da transmissão do HIV como estratégia de erradicação da epidemia de AIDS. *Objetivo:* Caracterizar o benefício comparado de intervenções biomédicas e comportamentais na prevenção da transmissão do HIV. *Métodos:* Revisão narrativa. Análise comparativa dos benefícios das intervenções mediante estimativa do número necessário para tratamento (NNT). Intervenções avaliadas: aconselhamento para mudança de comportamentos relacionados à exposição ao HIV; profilaxia antirretroviral pré (PrEP) e pós-exposição (PEP) ao HIV; tratamento de casais sorodiscordantes como prevenção da transmissão do vírus (TcP). *Resultados:* Estratégias de aconselhamento e de TcP apresentam NNT menores, iguais a, respectivamente, 11 (IC95% 9 – 18), em 12 meses, e 34 (IC95% 23 – 54), em 42 meses, do que intervenções de PrEP, equivalentes a 41 (IC95% 28 – 67) indivíduos para evitar um caso de infecção pelo HIV em 36 meses para homens e casais sorodiscordantes. Intervenções de PEP estão associadas a efeito protetor estimado em 81%. Ausência de ensaios clínicos avaliando PEP impede a estimativa de NNT. *Conclusão:* A estimativa do NNT pode ser parâmetro útil de comparação da efetividade de diferentes estratégias comportamentais e biomédicas de prevenção da transmissão do HIV. Estudos avaliando o benefício e a segurança de intervenções comportamentais e biomédicas combinadas são necessários, sobretudo considerando a fração atribuível de cada componente. A integração entre intervenções comportamentais e biomédicas é necessária para que a supressão completa do vírus se torne possível, reduzindo a replicação viral, a infectividade e, conseqüentemente, o número de casos.

Palavras-chave: Antirretroviral. AIDS. HIV. Doença sexualmente transmissível. Profilaxia pré-exposição. Profilaxia pós-exposição. Circuncisão masculina. Tratamento. Comportamento. Prevenção.

¹Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brasil.

Autor correspondente: Ricardo Kuchenbecker. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2.350, CEP: 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: rsk@hcpa.edu.br

Conflito de interesses: nada a declarar – **Fonte de financiamento:** nenhuma.

ABSTRACT: Introduction: Scientific evidence supports the synergy between biomedical and behavioral interventions aimed at preventing the transmission of HIV as a strategy to eradicate AIDS. **Objective:** To characterize comparatively the benefits from biomedical and behavioral interventions to prevent HIV transmission. **Methods:** Narrative review. We performed a comparative analysis of the benefits of studied interventions by means of estimating the number needed to treat (NNT). Evaluated interventions: counseling activities for behavior change to prevent exposure to HIV; antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) and antiretroviral post-exposure prophylaxis (PEP) for HIV and treatment of serodiscordant couples as a strategy for prevention of HIV transmission (TasP). **Results:** counseling interventions and TasP have smaller NNTs, equal to, respectively, 11 (95%CI 9 – 18) at 12 months and 34 (95%CI 23 – 54) in 42 months comparatively to PrEP interventions, that resulted in 41 (95%CI 28 – 67) individuals receiving antiretrovirals in order to prevent one case of HIV infection at 36 months for men and serodiscordant couples. PEP interventions are associated with protective effects estimated at 81%. Lack of trials evaluating PEP prevents estimate of NNT. **Conclusion:** The estimate of the NNT can be a helpful parameter in the comparison between the effectiveness of different behavioral and biomedical HIV prevention strategies. Studies evaluating the benefit and safety of combined behavioral and biomedical interventions are needed, especially considering the attributable fraction of each component. Integration of behavioral and biomedical interventions is required to achieve complete suppression of the virus, and thus reducing viral replication, infectivity and the number of cases.

Keywords: Anti-retroviral agents. Acquired immunodeficiency syndrome. HIV. Sexually transmitted diseases. Pre-exposure prophylaxis. Post-exposure prophylaxis. Circumcision, male. Therapeutics. Behavior. Disease prevention.

INTRODUÇÃO

A partir do surgimento de esquemas de tratamento da infecção pelo HIV mais potentes e com melhor aceitabilidade, somado à expansão do número de indivíduos tratados, há substantiva redução da morbidade e da mortalidade associadas à AIDS. Estima-se redução de 4 milhões de mortes entre as pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) em tratamento¹. As recomendações e diretrizes clínicas internacionais sustentam a integração entre intervenções biomédicas e comportamentais visando à prevenção da transmissão do HIV^{2,3}. O Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) estabeleceu metas para a doença: até o ano 2020, 90% das PVHA deverão saber sobre o seu diagnóstico; 90% de todas as PVHA receberão terapia antirretroviral; 90% das pessoas em tratamento atingirão supressão viral durável, representando tratamento efetivo. Tais metas compreendem uma finalidade: modelos matemáticos sugerem que, atingidas, permitirão a erradicação da epidemia de AIDS em 2030².

Intervenções comportamentais compreendem conhecimento, atitudes e práticas efetivas na redução da exposição sexual e, por meio do uso de drogas de combate ao HIV, prevenção de doenças sexualmente transmissíveis (DST) e adesão ao tratamento. Compreendem ainda comunicação efetiva, redução da compensação de risco, manutenção da adesão e oportunidades de ensino-aprendizado vinculadas às demais intervenções em saúde⁴. Já as intervenções biomédicas compreendem aquelas que requerem o uso de medicamentos ou outras tecnologias implicando autoadministração continuada para que sejam efetivas⁵, como é o caso da profilaxia antirretroviral pré e pós-exposição ao HIV, estratégias de tratamento da

infecção pelo HIV como forma de prevenção da transmissão do vírus, entre outras. O objetivo do presente estudo foi revisar a literatura publicada avaliando estratégias de prevenção da transmissão do HIV mediante intervenções comportamentais e biomédicas.

METODOLOGIA

Realizou-se estudo de revisão narrativa utilizando as bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *U.S. National Library of Medicine* (PubMed) e *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Foram buscados artigos avaliando a eficácia e a segurança das seguintes intervenções comportamentais e biomédicas visando à redução do risco de aquisição de DST/HIV, compreendendo:

1. intervenções baseadas em aconselhamento para mudança de comportamento implicando exposição a DST/HIV;
2. profilaxia antirretroviral pós-exposição ao HIV (PEP);
3. profilaxia antirretroviral pré-exposição ao HIV (PrEP);
4. tratamento antirretroviral como estratégia de prevenção da aquisição do HIV (TcP).

Estas quatro áreas temáticas foram priorizadas dentro de um escopo mais amplo de intervenções comportamentais e biomédicas diante da crescente tendência de integração entre estratégias de prevenção e tratamento do HIV como forma de controle da epidemia de AIDS. Fogem ao escopo do presente artigo as intervenções estruturais, que compreendem aquelas que focam nos aspectos físicos, sociais, culturais, políticos, econômicos, legais e/ou aspectos de políticas ambientais que demonstram benefício na prevenção da transmissão do HIV⁶. Não foram abordadas intervenções baseadas no uso de microbicidas, vacinas ou circuncisão masculina.

Os artigos foram identificados e incluídos a partir de estratégia de busca realizada entre janeiro e maio de 2015. Os resultados dos estudos foram sumarizados e acompanhados, sempre que possível, de estimativa do número necessário para tratamento (NNT), bem como o respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%), de forma a melhor caracterizar o benefício das intervenções estudadas. Utilizou-se, sempre que possível, a estimativa do NNT⁷ como forma de permitir a análise comparativa do benefício presumido pelas diferentes intervenções comportamentais e biomédicas em avaliação.

RESULTADOS

ACONSELHAMENTO VISANDO MUDANÇAS DE COMPORTAMENTO DE RISCO PARA AQUISIÇÃO DE DST/HIV

Estudos clínicos, revisões sistemáticas e diretrizes clínicas internacionais apresentam evidências contraditórias acerca do benefício de intervenções baseadas em aconselhamento para a adoção de comportamentos seguros em relação à exposição ao HIV⁸⁻¹³. Da mesma maneira,

há controvérsia em relação aos benefícios de estratégias de aconselhamento pré e pós-testagem anti-HIV⁹⁻¹².

Intervenções de aconselhamento sexual para a prevenção da aquisição de DST/HIV foram avaliadas mediante revisão sistemática conduzida pela Força-Tarefa Norte-Americana de Serviços de Prevenção⁸. As intervenções reuniram princípios teóricos de mudança comportamental e técnicas de aconselhamento similares às utilizadas em entrevistas motivacionais, incluindo estratégias cognitivas e orientadas para ação⁸. Foram caracterizadas como: “baixa intensidade”, com duração inferior a 0,5 horas (segundo os autores, duração factível em contexto de atenção primária); “moderada intensidade”, com duração entre 0,5 hora e 2 horas, podendo ser realizada em uma sessão mais longa ou 2 a 3 sessões breves; “alta intensidade”, com duração superior a duas horas (segundo os autores, requerendo múltiplas sessões e profissionais de saúde treinados que podem ser a referência para equipes de atenção primária). Envolve estratégias de aconselhamento realizadas por correio eletrônico, computador, vídeo e contato face a face; sendo praticadas no contexto da atenção primária à saúde (APS), incluindo clínicas de saúde reprodutiva, serviços de atendimento a DST e saúde mental. A maior parte dos estudos (28/31) foi realizada nos Estados Unidos, sendo 15 intervenções em serviços de APS e 8 em clínicas de DST, envolvendo predominantemente mulheres e populações afro-americanas ou latinas⁸. O estudo estimou haver redução de 62% na chance de contrair uma DST/HIV em 12 meses de seguimento após aconselhamento de “alta intensidade” entre adolescentes e 30% entre adultos (Quadro 1). Intervenções de “baixa” e “moderada intensidade” não apresentaram redução na chance de contrair DST/HIV. As intervenções de “alta intensidade” estiveram associadas a maior frequência de uso de preservativo, particularmente no prazo de 6 meses de seguimento. Segundo o estudo, 11 adolescentes de “alto risco” (IC95% 9 – 18) deveriam receber intervenções de “alta densidade” para prevenir um caso de DST/HIV, assumindo uma incidência cumulativa de 15% em um ano⁸. Em populações de adultos com “alto risco” seria necessário realizar aconselhamento de “alta intensidade” a 25 indivíduos (IC95% 17 – 59) para prevenir um caso de DST/HIV em um contexto com 15% de incidência anual cumulativa de DST/HIV⁸. Estes dados são limitados, primariamente, às populações estudadas: mulheres e adolescentes afro-americanas e latinas vivendo em regiões urbanas. O estudo não considerou outras estratégias relevantes de redução de risco para aquisição de DST/HIV além das iniciativas de aconselhamento, como, por exemplo, a notificação de parceiros, programas de saúde e prevenção nas escolas, distribuição de preservativos e aconselhamento vinculado à realização de testagem anti-HIV⁸.

Os achados da Força-Tarefa Norte-Americana foram corroborados por outra revisão sistemática que avaliou intervenções comportamentais consistindo em sessões únicas com uma hora de duração destinadas à prevenção de DST/HIV¹³. O estudo identificou 20 estudos (n = 52.465) nos quais os beneficiários de intervenções comportamentais de uma hora de duração apresentaram risco 35% menor de DST/HIV, comparativamente aos grupos que receberam cuidado usual ou não receberam intervenções: OR 0,65 (IC95% 0,55 – 0,77)¹³. Segundo o estudo, intervenções de aconselhamento breves, com até uma hora de duração, podem ser utilizadas para maximizar os benefícios de tecnologias biomédicas como prevenção da transmissão do HIV¹³.

A eficácia de serviços de aconselhamento voluntário e testagem para o HIV como estratégia para a mudança de comportamentos relacionados à exposição ao HIV em países de baixa e média

Quadro 1. Intervenções comportamentais para prevenção da aquisição de DST/HIV.

Objetivo	População estudada	Intervenção	Medida de associação e impacto RR, OR, RRA e NNT (IC95%)
Força-Tarefa Norte-Americana de Serviços de Prevenção. Aconselhamento comportamental para redução de risco sexual visando prevenir DST/HIV na atenção primária 2014 ⁸ .			
Avaliar os benefícios e os riscos de estratégias de aconselhamento sexual visando à redução de risco para a aquisição de DST/HIV	Revisão sistemática de 31 ECRs (n = 70.324) compreendendo adolescentes e adultos, predominantemente adolescentes e adultos do sexo feminino, afrodescendentes em clínicas de atenção primária e serviços de DST/HIV	Intervenções com “baixa intensidade” Até 0,5 hora de duração Intervenções com “moderada intensidade” Entre 0,5 e 2 horas de duração Intervenções com “alta intensidade” Mais de 2 horas de duração	Ocorrência de DST/HIV em adolescentes em 12 meses Intervenções com “baixa” e “média intensidade” Sem diferença entre os grupos Intervenções com “alta intensidade” OR = 0,38 (IC95% 0,24 – 0,60) NNT = 11 (IC95% 9 – 18) assumindo incidência cumulativa de 15% ao ano. Ocorrência de DST/HIV em adultos em 12 meses: Intervenções com “baixa intensidade” OR = 0,85 (IC95% 0,66 – 1,10) Intervenções com “média intensidade” OR = 0,88 (IC95% 0,66 – 1,04) Intervenções com “alta intensidade” OR = 0,70 (IC95% 0,56 – 0,87) NNT = 25 (IC95% 17 – 59), assumindo incidência cumulativa de 15% ao ano
Eaton L et al. Metanálise de intervenções comportamentais em sessões de aconselhamento únicas para prevenção de DST/HIV 2012 ¹³ .			
Avaliar se intervenções de redução do risco de exposição ao HIV e demais DST/HIV baseadas em sessões educativas únicas reduzem a ocorrência de DST/HIV	52.465 indivíduos em 20 ECRs e estudos observacionais	Estratégias comportamentais visando reduzir incidência de DST/HIV a partir de uma única sessão de aconselhamento visando redução de comportamentos relacionados à exposição ao HIV. Não incluiu intervenções associando aconselhamento e testagem anti-HIV.	Ocorrência de DST/HIV OR = 0,65 (IC95% 0,55 – 0,77) Uso de preservativos OR = 0,22 (IC95% 0,06 – 0,37)

Continua...

Quadro 1. Continuação.

Objetivo	População estudada	Intervenção	Medida de associação e impacto RR, OR, RRA e NNT (IC95%)
Fonner et al. Revisão sistemática sobre aconselhamento e testagem voluntária para a mudança de comportamentos de risco relacionados ao HIV em países em desenvolvimento ¹⁴ .			
Revisar sistematicamente a literatura examinando a eficácia de estratégias de testagem e aconselhamento voluntário na mudança de comportamentos relacionados ao HIV em países em desenvolvimento	40.309 indivíduos avaliados em um ECR e vários estudos observacionais	Revisão sistemática e metanálise envolvendo estudos conduzidos em países de baixa e média renda: África Subsaariana, Zimbábue, Uganda, Zâmbia, Moçambique e Quênia	<p>Redução do número de parceiros sexuais OR = 0,69 (IC95% 0,53 – 0,90)</p> <p>Aumento da frequência de uso de preservativos OR = 1,39 (IC95% 0,97 – 1,99)</p> <p>Aumento da frequência de uso de preservativos entre HIV-positivos OR = 3,24 (IC95% 2,29 – 4,58)</p> <p>Não houve diferenças na incidência de HIV e DST/HIV entre os participantes que receberam aconselhamento voluntário associado à testagem anti-HIV e os que não receberam tal estratégia</p>
Estudo: eficácia do aconselhamento para redução de risco na transmissão do HIV e DST. Estudo RESPECT, 1998 ⁹ .			
Comparar os efeitos de duas intervenções interativas de aconselhamento para DST/HIV com mensagens didáticas de prevenção	5.758 indivíduos HIV-negativos	<p>Grupo 1: Aconselhamento ampliado + 4 sessões interativas em intervalo de 3 a 4 semanas (200 minutos no total)</p> <p>Grupo 2: Aconselhamento breve + 2 sessões interativas em intervalo de 7 a 10 dias (40 minutos no total)</p> <p>Grupo 3: Duas mensagens didáticas realizadas de 7 a 10 dias</p> <p>Grupo 4: Duas mensagens didáticas de 7 a 10 dias sem seguimento até o final do estudo</p>	<p>Ocorrência de DST/HIV em 6 meses:</p> <p>Aconselhamento ampliado (grupo 1) RR = 0,69 (IC95% 0,54 – 0,88) NNT = 32 (IC95% 19 – 91)</p> <p>Aconselhamento breve (grupo 2) RR = 0,72 (IC95% 0,56 – 0,91) NNT = 35 (IC95% 20 – 116)</p> <p>Ocorrência de DST/HIV em 12 meses:</p> <p>Aconselhamento ampliado (Grupo 1) RR 0,78 (IC95% 0,65 – 0,95) NNT = 32 (IC95% 18 – 146)</p> <p>Aconselhamento breve (grupo 2) RR = 0,79 (IC95% 0,68 – 0,98) NNT = 38 (IC95% 19 – 527)</p>

Continua...

Quadro 1. Continuação.

Objetivo	População estudada	Intervenção	Medida de associação e impacto (RR, OR e NNT (IC95%))
Eficácia relativa do aconselhamento para prevenção com testes rápido e convencional para o HIV. Ensaio clínico randomizado. Estudo RESPECT 2, 2005 ¹⁰ .			
Comparar a eficácia de aconselhamento e testagem utilizando teste anti-HIV rápido em uma única visita com aconselhamento e testagem com teste padrão realizado em duas visitas	3.281 indivíduos HIV-negativos	Aconselhamento padrão: Uma sessão de 40 minutos + teste anti-HIV convencional (duas visitas) Aconselhamento rápido: Uma sessão de 30 minutos + teste anti-HIV rápido (uma visita)	Ocorrência de DST/HIV em 12 meses: Aconselhamento breve (grupo 2) RR = 1,1 (IC95% 0,96 – 1,29) Ocorrência de DST/HIV em 12 meses entre Homens que praticam sexo com Homens: Aconselhamento breve (grupo 2) RR = 1,86 (IC95% 0,92 – 3,76) Ocorrência de DST/HIV em indivíduos sem histórico de DST/HIV: Aconselhamento breve RR = 1,21 (IC95% 0,99 – 1,48)
Efeito do aconselhamento com teste rápido na redução do risco de aquisição de DST/HIV. Estudo AWARE, 2013 ¹¹ .			
Avaliar o efeito de estratégias breves de aconselhamento centradas no paciente no momento da realização de teste rápido sobre o risco de aquisição subsequente de DST/HIV	5.012 pacientes de 9 clínicas de DST norte-americanas	Grupo aconselhamento: Estratégias de redução de risco baseadas no paciente, recomendações utilizadas no Estudo RESPECT 2, acompanhadas de teste rápido Grupo controle: Teste rápido acompanhado de informações verbais correspondendo ao procedimento do teste propriamente dito, sua interpretação e informações sobre o período de “janela” do exame	Ocorrência de DST/HIV em 6 meses: RRA = 1,12 (IC95% 0,94 – 1,33) Ocorrência de DST/HIV em 6 meses entre HSH: RRA = 1,41 (IC95% 1,05 – 1,90) Ocorrência de DST/HIV em 6 meses entre mulheres: RRA = 1,07 (IC95% 0,79 – 1,43) Ocorrência de DST/HIV em 6 meses entre homens que praticam sexo com mulheres: RRA = 0,81 (IC95% 0,50 – 1,31)

RR: Risco relativo; OR: odds ratio; RRA: razão de riscos ajustados; NNT: Número Necessário para Tratamento

renda foi analisada em outra revisão sistemática¹⁴. Entre os 17 estudos identificados, 8 forneceram dados para metanálise, correspondendo a indivíduos que receberam orientações vinculadas à testagem anti-HIV que apresentaram frequência 31% menor de “relatar um número elevado de parceiros sexuais”, comparativamente aos que não receberam: OR = 0,69 (IC95% 0,53 – 0,90). Não foram demonstrados benefícios relacionados a maior adesão ao uso de preservativos nas relações sexuais¹⁴. O estudo não apurou diferenças significativas na incidência de DST/HIV entre pacientes que receberam aconselhamento voluntário pré e pós-teste. Entre os comportamentos associados a maior risco, a utilização de preservativos apresentou mudanças significativas somente entre o grupo que mostrou resultados positivos para o HIV. Segundo o estudo, o aconselhamento relacionado à testagem reduz comportamentos de risco relacionados ao HIV ao diminuir significativamente o número de parceiros sexuais e aumentar a chance de usar preservativo e envolver-se em atividade sexual protegida, comparativamente àquelas PVHA que não receberam aconselhamento. A grande heterogeneidade dos contextos onde os estudos foram realizados e seus diferentes delineamentos podem comprometer a validade externa dos seus achados. Havia ensaios clínicos, estudos observacionais, estudos “antes-e-depois”, coortes e estudos transversais, com consequente heterogeneidade nos tempos de acompanhamento dos sujeitos de pesquisa¹⁴.

Entre os maiores ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram estratégias de aconselhamento associado à testagem anti-HIV, três merecem destaque: os estudos RESPECT (1998)⁹, RESPECT 2 (2005)¹⁰ e AWARE (2013)¹¹, seja em função do número de sujeitos envolvidos, seja pelas intervenções em avaliação, todos realizados nos Estados Unidos. Esses ECRs apresentam resultados conflitantes quanto ao benefício do aconselhamento vinculado à testagem anti-HIV (Quadro 1).

No Estudo RESPECT⁹, pacientes arrolados para sessões de aconselhamento vinculadas à testagem anti-HIV apresentaram menor frequência de DST/HIV em 12 meses e maior frequência de uso de preservativos, comparativamente àqueles que receberam apenas “mensagens didáticas”. Os NNTs estimados pelo estudo para indivíduos submetidos a aconselhamento para evitar uma DST/HIV variaram entre 32 (IC95% 19 – 91) (aconselhamento ampliado) e 38 (IC95% 19 – 527) (aconselhamento breve). No Estudo RESPECT, não foram incluídos homens que praticam sexo com homens (HSH) e não havia teste rápido anti-HIV disponível⁹.

No Estudo RESPECT 2, os indivíduos foram randomizados para receber aconselhamento e teste rápido anti-HIV em uma única consulta ou testagem com teste anti-HIV padrão realizado em duas visitas. A incidência cumulativa de DST/HIV em 12 meses foi maior no grupo que recebeu teste rápido, comparativamente ao grupo controle, embora sem significância estatística: RR 1,11 (IC95% 0,96 – 1,29; p = 0,15). Não houve diferenças na incidência de DST/HIV entre os dois grupos¹⁰. O RESPECT 2 incluiu HSH. Os achados de curto prazo (seis meses) do estudo sugerem que as intervenções baseadas em teste rápido apresentaram efetividade inferior em relação à ocorrência de DST/HIV, comparativamente ao aconselhamento-padrão, notadamente entre HSH, achado não corroborado nos resultados em 12 meses, quando não houve diferença entre os grupos estudados¹⁰.

O Estudo AWARE avaliou o efeito de estratégias breves de aconselhamento por ocasião da realização do teste rápido anti-HIV, comparativamente a informações fornecidas unicamente para a realização do teste propriamente dito¹¹. O estudo não apurou diferenças na incidência cumulativa de DST/HIV em seis meses de seguimento¹¹. Houve maior risco de

aquisição de DST/HIV entre HSH em 6 meses de seguimento: razão de risco ajustada: 1,41 (IC95% 1,05 – 1,90).

PROFILAXIA ANTIRRETROVIRAL PÓS-EXPOSIÇÃO AO HIV

A profilaxia pós-exposição ao HIV (PEP) baseia-se na “janela de oportunidade” representada pelo tempo transcorrido entre a entrada do vírus no organismo após a exposição e a sua chegada aos linfonodos regionais, período que pode durar até 72 horas. Modelos experimentais sugerem ser este o prazo máximo para a utilização efetiva de antirretrovirais como estratégia de redução do inóculo viral, sendo as primeiras duas horas o período ideal para a ação desta estratégia¹⁵.

Diferentes estratégias de PEP se sustentam a partir da extrapolação do benefício do uso de antirretrovirais na prevenção da transmissão materno-infantil do HIV, como no Estudo ACTG 076, que demonstrou redução de 25% na transmissão do vírus nos casos do grupo placebo para menos de 1% entre o grupo que recebeu as intervenções com zidovudina durante o pré-natal e o trabalho de parto, e, para o bebê, nas primeiras quatro semanas após o parto¹⁶.

O risco de infecção pelo HIV após a exposição ocupacional foi estimado em estudo de casos e controles envolvendo profissionais de saúde que sofreram acidentes perfurocortantes envolvendo sangue infectado com o vírus¹⁷. Há maior risco de infecção se o sangue do paciente-fonte possuir viremia plasmática elevada, se o volume exposto é grande e se há exposição relacionada a ferimento profundo, como em situações de acidente perfurocortante determinado por seringas e demais instrumentais de uso cirúrgico¹⁷. Da mesma forma, relações sexuais anais receptivas, comparativamente às insertivas e ao uso compartilhado de seringas entre usuários de drogas injetáveis, perfazem as situações de maior risco de transmissão do vírus.

Estratégias de PEP têm sido utilizadas em situações envolvendo indivíduos que praticaram atividade sexual sem o uso de preservativos, entre usuários de drogas injetáveis que compartilharam seringas e também outras formas de exposição, como a exposição ocupacional, por exemplo¹⁸. Tais situações compreendem risco de transmissão de difícil quantificação. Outros fatores determinantes do risco de transmissão do HIV compreendem a carga viral, a integridade da mucosa, a presença de traumatismos, como nas situações de violência sexual, entre outros aspectos.

Revisão sistemática e metanálise avaliando a eficácia de estudos de PEP em modelos não humanos primatas¹⁵ forneceu evidências científicas para as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o tema¹⁹, dadas as limitações éticas na realização de estudos em humanos além dos estudos observacionais¹⁷. A revisão identificou 28 estudos avaliando diferentes estratégias de PEP em primatas, com risco de soroconversão 89% inferior entre aqueles que receberam PEP, comparativamente aos que não receberam: OR 0,11 (IC95% 0,05 – 0,23)¹⁵. Trata-se de medida de associação próxima àquela estimada pela melhor evidência produzida em seres humanos: estudo de casos e controles envolvendo profissionais de saúde expostos a acidentes percutâneos com sangue infectado com o HIV: OR 0,19 (IC95% 0,06 – 0,52)¹⁷ (Quadro 2).

Diferentes estratégias de uso combinado de antirretrovirais têm sido utilizadas como PEP¹⁹⁻²³. Foge ao escopo do presente artigo a caracterização das diferentes combinações de medicamentos

utilizados como PEP. Apesar do racional da PEP como estratégia de prevenção da aquisição do HIV, diferentes estudos apontam para a sua baixa utilização. Vários fatores determinam a complexidade da oferta da PEP: ausência de conhecimento prévio dos benefícios e acesso facilitado aos serviços; ausência de uma percepção adequada do risco, dificultando a decisão de buscar a PEP em tempo oportuno; adesão inadequada em função dos eventos adversos e comportamentos de compensação de risco²⁴. Tais fatores, somados às barreiras existentes no acesso oportuno a serviços de saúde e à necessidade de aconselhamento, testagem anti-HIV e estratégias de redução no risco de exposição ao vírus, contribuem para reduzir os benefícios da PEP¹⁸.

Coorte de HSH brasileiros (n = 200) com práticas sexuais envolvendo a exposição ao HIV sem proteção apresentou 11 casos de infecção em 24 meses de seguimento, das quais 10 foram identificadas pelos pesquisadores como relacionadas a avaliações inadequadas do risco por parte dos sujeitos envolvidos, resultando na não utilização da PEP. Mesmo com acesso facilitado aos medicamentos necessários à PEP, os indivíduos que se infectaram parecem ter subestimado o risco de infecção²⁵. Os fatores que contribuem para que o benefício das estratégias de PEP não seja alcançado em sua potencialidade necessitam ser mais bem compreendidos diante do surgimento de estratégias de PrEP²⁶⁻²⁸. Isso se deve em função dos comportamentos associados à exposição de risco, à necessidade de intervenções de aconselhamento e testagem, à elevada taxa de abandono em função de eventos adversos e às barreiras existentes ao acesso aos medicamentos nos serviços de saúde. Representam oportunidades perdidas em que os sujeitos que utilizam a PEP podem ser potenciais candidatos a se beneficiar da PrEP²⁷.

PROFILAXIA ANTIRRETROVIRAL PRÉ-EXPOSIÇÃO AO HIV

O uso profilático de antirretrovirais na prevenção da transmissão sexual (PrEP) do HIV, seja por meio de medicação utilizada por via tópica ou via oral, tem sido avaliado em diferentes ECRs²⁹⁻³⁵. A PrEP compreende o uso de um ou mais medicamentos antirretrovirais em indivíduos não portadores do HIV visando prevenir a infecção mediante o contato com o vírus por meio de relações sexuais ou do uso compartilhado de seringas entre usuários de drogas injetáveis.

Revisão sistemática avaliou o benefício da PrEP na prevenção da transmissão do HIV³⁶. O estudo identificou sete ECRs²⁹⁻³⁵, todos utilizando tenofovir isoladamente ou em combinação com emtricitabina (Quadro 2). Em adição aos antirretrovirais, os pacientes receberam estratégias combinadas de aconselhamento pré e pós-testagem para o HIV, intervenções de prevenção da exposição ao vírus, preservativos e tratamento das DST²⁹⁻³⁵. A revisão apurou haver redução de 47% no risco de aquisição do HIV: RR 0,53 (IC95% 0,40 – 0,71)³⁶.

No Estudo Partners PrEP²⁹, homens e mulheres heterossexuais pertencentes a casais envolvendo parceiros sorodiscordantes para o HIV foram randomizados para receber tenofovir ou tenofovir e emtricitabina diariamente *versus* placebo. Os grupos que receberam os dois esquemas de PrEP apresentaram redução do risco de infecção pelo HIV, resultando em valores de NNT entre tratados para evitar-se um caso de infecção correspondendo a 46 (IC95% 30 – 83) para o grupo tenofovir e 41 (IC95% 28 – 67) para o grupo tenofovir mais emtricitabina, comparativamente ao placebo²⁹.

Quadro 2. Intervenções biomédicas visando à prevenção da aquisição do HIV.

Objetivo	População estudada	Intervenção	Redução relativa da incidência (IC95%)	Deteção sanguínea da profilaxia entre os pacientes que soroconverteram	Efeito protetor (%) e segurança	NNT (IC95%)
Profilaxia pós-exposição sexual ao HIV (PEP).						
Cardo D et al. Estudos de casos e controles de soroconversão do HIV entre profissionais de saúde após exposição percutânea, 1997 ¹⁷ .						
Identificar os fatores de risco para a transmissão do HIV em profissionais de saúde após a exposição percutânea com sangue infectado com o vírus	Profissionais de saúde: 33 casos e 665 controles	-	OR = 0,19 (IC95% 0,06 – 0,52)	-	81%	-
Irvine C et al. Revisão sistemática sobre a eficácia da PEP em estudos em modelos animais (primatas) ¹⁵						
Avaliar a eficácia da PEP em modelos animais (primatas)	Primatas (n = 28 estudos, 408 primatas)	Diferentes estratégias de PEP envolvendo vários ARV&	OR = 0,11 (IC95% 0,05 – 0,23)	-	89%	-
Profilaxia pré-exposição sexual ao HIV (PrEP).						
Estudo Partners PrEP, 2012 ²⁹ .						
Avaliar a eficácia e a segurança de TDF ou TDF/FTC <i>versus</i> placebo como estratégia de prevenção da aquisição do HIV-1 entre casais de homens e mulheres sorodiscordantes para o HIV-1	4.747 homens e mulheres heterossexuais com parceiros sabidamente HIV negativos (casais sorodiscordantes)	TDF diário oral <i>versus</i> TDF/FTC diário oral <i>versus</i> placebo	TDF: 67% (IC95% 44 – 81) TDF/FTC 75% (IC95% 55 – 87)	81%	86% (TDF), 90% (TDF/FTC) em pacientes com TDF detectáveis Sem diferenças EAD graves	TDF diário: NNT = 46 (IC95% 30 – 83) TDF/FTC: NNT = 41 (IC95% 28 – 67) em 36 meses
Estudo TDF2, 2012 ³³ .						
Avaliar a eficácia e a segurança de TDF/FTC <i>versus</i> placebo na prevenção da infecção pelo HIV entre adultos heterossexuais sexualmente ativos	1.219 homens e mulheres heterossexuais	TDF/FTC oral diário <i>versus</i> placebo	TDF/FTC 63% (IC95% 22 – 83)	79%	78% TDF/FTC maior frequência de náusea, vômitos e tonturas	NNT = 41 (IC95% 22 – 154) em 1,1 anos

Continua...

Quadro 2. Continuação.

Objetivo	População estudada	Intervenção	Redução relativa da incidência (IC95%)	Deteção sanguínea da profilaxia entre os pacientes que soroconverteram	Efeito protetor (%) e segurança	NNT (IC95%)
Estudo iPrEX, 2010 ³¹ .						
Avaliar eficácia e a segurança de TDF/FTC oral diário comparado com placebo na prevenção da aquisição do HIV entre homens e mulheres transgênero que praticam sexo com homens	2.499 HSH e travestis	TDF/FTC oral diário <i>versus</i> placebo	TDF/FTC 44% (IC95% 15 – 63)	51%	92% em participantes com TDF ou FTC detectáveis; 99% com concentrações de TDF com uso diário EAD similares nos dois grupos	NNT = 45 (IC95% 26 – 140) em 1,8 anos
Estudo FEM-PrEP, 2012 ³⁴ .						
Avaliar eficácia e a segurança de TDF/FTC oral diário comparativamente a placebo na prevenção da aquisição do HIV entre mulheres	2.120 mulheres	TDF/FTC oral diário <i>versus</i> placebo	TDF/FTC 6% (IC95% 52 – 41). Sem redução na incidência do HIV estatisticamente significativa	35 a 38% em uma única visita	Frequência de uso de PrEP muito baixa. Grupo TDF/FTC apresentou taxas de náuseas e vômitos e elevação das transaminases hepáticas que controle	Estudo interrompido
Estudo Bangkok TDF Study, 2013 ³⁵ .						
Avaliar eficácia e a segurança de TDF oral diário <i>versus</i> placebo na prevenção da aquisição do HIV entre usuários de drogas injetáveis	2.413 UDI	TDF <i>versus</i> placebo	TDF 48,9% (IC95% 9,6 – 72,2)	NA	Náuseas e vômitos mais frequentes no Grupo TDF. Frequência similar EAD graves dois grupos	
Tratamento antirretroviral da infecção pelo HIV como prevenção (TcP).						
Estudo prevenção da infecção pelo HIV-1 com terapia antirretroviral precoce. HPTN052, 2011 ⁴⁰ .						
Comparar a terapia antirretroviral de início imediato <i>versus</i> postergado em pacientes com infecção pelo HIV em relacionamentos sexuais estáveis com parceiros não portadores do vírus	1.763 Casais heterossexuais e homossexuais sorodiscordantes	Início imediato da terapia antirretroviral <i>versus</i> início postergado	Incidência do HIV: 0,1% por 100 pessoas-ano <i>versus</i> 1,7% por 100 pessoas-ano.	-	96% (IC95% 73 – 99)	NNT 34 (IC95% 23 – 54) em 42 meses

RR: Risco relativo; OR: odds ratio; RRA: razão de riscos ajustados; NNT: Número Necessário para Tratamento; ARV: antirretrovirais; TDF: tenofovir, FTC: emtricitabina.

No Estudo TDF2³³, mulheres e homens heterossexuais receberam aleatoriamente tenofovir mais emtricitabina diariamente *versus* placebo. O grupo que recebeu PrEP apresentou proteção em relação ao risco de infecção pelo HIV da ordem de 78%, resultando em NNT de 41 (IC95% 22 – 154) indivíduos usando PrEP para evitar um caso de infecção pelo vírus. No Estudo iPrEX³¹, homens e mulheres transgênero (travestis) que praticam sexo com homens utilizaram tenofovir mais emtricitabina *versus* placebo, resultando em NNT de 45 (IC95% 26 – 140) em uso de PrEP para evitar um caso de infecção. No Estudo FEM-PrEP³⁴, mulheres receberam tenofovir mais emtricitabina *versus* placebo diariamente. O estudo foi interrompido precocemente pela ausência de benefícios³⁴.

ECR duplo-cego controlado com placebo avaliou o uso de tenofovir via oral como estratégia de prevenção da infecção pelo HIV entre usuários de drogas injetáveis (n = 2.413) na Tailândia³⁵. No grupo que recebeu tenofovir diário, a incidência de infecção pelo HIV foi 0,35 por 100 pessoas-ano, contra 0,68 por 100 pessoas-ano no grupo placebo, correspondendo a uma redução de 48,9% na incidência de infecção pelo HIV (IC95% 9,6 – 72,2). Não houve diferenças importantes na frequência de ocorrência de eventos adversos.

Em todos os estudos de PrEP os indivíduos receberam intervenções comportamentais incluindo sessões de aconselhamento e acesso a preservativos como parte das estratégias de prevenção do HIV²⁹⁻³⁵. Embora presente, a fração atribuível ao efeito protetor das intervenções comportamentais é de difícil mensuração no contexto dos estudos que avaliaram PrEP.

Diretrizes internacionais sustentam que intervenções biomédicas baseadas na PrEP compreendem “uma opção de prevenção da transmissão do HIV” entre homens e mulheres heterossexuais com vida sexual ativa, além de HSH e usuários de drogas injetáveis com “risco substancial” de aquisição do HIV³.

Ainda que os estudos de PrEP não tenham tempo de seguimento suficiente para adequada avaliação dos riscos de indução de resistência viral aos medicamentos e a emergência de situações de compensação do risco, evidências preliminares não sustentam tais riscos. Coorte de HSH australiana de usuários de PrEP não apresentou aumento na compensação de risco³⁷, embora tenham apresentado maiores taxas de soroconversão para o HIV, comparativamente àqueles que não fizeram.

TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO HIV COMO ESTRATÉGIA DE PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO DO VÍRUS

A terapia antirretroviral altamente potente possibilitou reduzir a transmissão sexual do HIV a patamares muito baixos. Em 2008, a partir dos resultados apresentados pela Coorte Suíça de HIV / AIDS, as autoridades sanitárias daquele país declararam que PVHA em tratamento antirretroviral com supressão completa e continuada da viremia plasmática durante, pelo menos, 6 meses e sem DST passaram a não ser mais consideradas fontes potenciais de transmissão do HIV³⁸.

Revisão sistemática analisou 11 coortes (n = 5.021 casais heterossexuais) avaliando o risco de transmissão do HIV por meio de relações sexuais não protegidas em função da carga viral e do tratamento antirretroviral. Não houve transmissão do HIV entre casais em que o parceiro em tratamento apresentava carga viral inferior a 400 cópias/mL³⁹. Resultados como esses sustentaram a proposição do conceito de “Tratamento como Prevenção” (TcP), consubstanciado pelos achados do ECR *HIV Prevention Trials Network 052* (HTPN 052)⁴⁰.

O HPTN 052 avaliou o tratamento antirretroviral como estratégia de redução da transmissão do HIV entre casais sorodiscordantes⁴⁰ (Quadro 2). Elegíveis compreenderam pacientes portadores do HIV sem tratamento prévio e com contagens de linfócitos CD4 entre 350 e 550 células/mm³. Casais arrolados deveriam manter relacionamento estável com duração não inferior a três meses^{38,41}. Os casais sorodiscordantes foram randomizados para que o parceiro infectado recebesse terapia antirretroviral “precoce”, imediatamente iniciada por ocasião do arrolamento no estudo ou “posterior”, iniciada quando as contagens de linfócitos CD4 atingissem valores inferiores a 250 células/mm³ ou após episódio de manifestação clínica definidora de AIDS⁴⁰. Indivíduos no grupo que iniciou tratamento precoce apresentaram risco 96% menor de transmissão do vírus (HR 0,04; IC95% 0,01 – 0,26), comparativamente àqueles com início tardio, correspondendo a 28 transmissões do HIV, das quais 27 ocorreram no grupo de início tardio⁴⁰.

Revisão sistemática avaliou o uso de terapia antirretroviral em casais sorodiscordantes para a infecção pelo HIV como estratégia de redução da transmissão do vírus para o parceiro não infectado, comparativamente a casais sorodiscordantes sem tratamento⁴². A razão de riscos dos 9 demais estudos observacionais identificados além do HPTN052⁴⁰ foi de 0,58 (IC95% 0,35 – 0,96)⁴². O estudo concluiu pelo benefício do tratamento em casais sorodiscordantes em situações em que o parceiro-índice possui contagens até 550 linfócitos CD4/mm³. Ponderou ainda, em relação às incertezas quanto à durabilidade da proteção oferecida, o equilíbrio entre os benefícios e os riscos associados à terapia antirretroviral iniciada de modo precoce, além das dificuldades relacionadas à adesão em longo prazo e o risco de transmissão de cepas resistentes⁴².

DISCUSSÃO

A análise comparativa do benefício representado pelo NNT dos diferentes estudos avaliando as intervenções comportamentais e biomédicas visando à redução do risco de aquisição de DST/HIV permite identificar NNTs menores acompanhados de intervalos de confiança mais estreitos para estratégias de aconselhamento⁸ e de tratamento como prevenção da transmissão do HIV⁴⁰. Intervenções prevendo aconselhamento com mais de 2 horas de duração apresentaram NNT variando entre 11 (IC95% 9 – 18) e 25 (IC95% 17 – 59) em 12 meses⁸. Já o TcP apresentou NNT igual a 34 (IC95% 23 – 54) em 42 meses⁴⁰. Por outro lado, intervenções baseadas em PrEP apresentaram NNT variando entre 41 (IC95% 28 – 67) em 36 meses, como no Estudo Partners PrEP²⁹, e 45 (IC95% 26 – 140) em 1,8 anos, como no Estudo iPrEX³¹. Ou seja, considerando-se o NNT como parâmetro de comparação entre as diferentes estratégias comportamentais e biomédicas de prevenção da transmissão do HIV abordadas no presente artigo, aquelas representadas por aconselhamento e TcP requerem números menores de pacientes e relativamente menos tempo para aferição dos benefícios previstos. Tais diferenças podem ter relevância do ponto de vista de estratégias de saúde pública, ainda que não sirvam como parâmetro isolado de análise.

Cabe considerar haver alguma controvérsia na literatura acerca do benefício de intervenções de aconselhamento, sobretudo aquelas relacionadas à testagem anti-HIV^{8-11,13,14}. Além disso, há inúmeros outros aspectos a serem considerados, incluindo a disponibilidade dos recursos

necessários à realização das intervenções, a factibilidade, a aceitabilidade, entre outros. Tais aspectos podem assumir relevância muito maior do que o parâmetro proposto pelas estimativas do NNT das intervenções analisadas. Soma-se a isso o fato de que ainda não há evidências suficientes estabelecendo a eficácia e a segurança de muitas intervenções comportamentais e biomédicas, entre as quais aquelas aqui apresentadas. Há também de se considerar que as intervenções biomédicas envolvendo diferentes estratégias de PrEP e PEP também pressupõem iniciativas de mudança de comportamento. Os estudos avaliando diferentes intervenções de PrEP e PEP incluíram atividades de aconselhamento e mudança de comportamento analisadas globalmente, sem que se possa apontar a contribuição de cada uma das intervenções para a redução do risco de exposição a DST/HIV.

Por último, cabe esclarecer que intervenções como TcP compreendem vários pressupostos:

- a) os indivíduos em uso de antirretroviral devem manter adesão ao tratamento, assegurando supressão completa do vírus e reduzindo replicação viral;
- b) há redução da infectividade, assumindo íntima associação entre carga viral plasmática e carga viral presente nas secreções genitais;
- c) a concentração do HIV no sistema imune genital permanece relativamente estável;
- d) há constância nos comportamentos sexuais, implicando em condutas seguras quanto à exposição ao HIV;
- e) os indivíduos permanecem livres de DST⁴.

Para atingir as metas estabelecidas, as intervenções de TcP necessitam ainda de outras estratégias combinadas, incluindo o acesso universal à testagem voluntária para o HIV, a vinculação das PVHA com serviços de tratamento, as estratégias de aconselhamento e provisão de preservativo, o tratamento de DST, entre outras⁵.

Por sua vez, estratégias de PrEP e PEP não podem ser compreendidas meramente como intervenções biomédicas. Como estratégias de prevenção das DST, incluindo HIV, envolvem a combinação de ações de provimento de medicamentos com aconselhamento para redução de riscos e aderência ao uso de antirretrovirais²⁷.

CONCLUSÕES

As metas 90/90/90 estabelecidas pelo UNAIDS e referendadas pelo Brasil pressupõem uma integração entre práticas assistenciais e de prevenção mediante a adoção de intervenções comportamentais e biomédicas combinadas. A ampliação do acesso à testagem anti-HIV e ao tratamento da doença demanda capacidade de articulação por parte dos serviços de saúde, para assegurar que as PHVA se mantenham vinculadas ao tratamento obtendo êxito para si, por meio da indetecção da carga viral como resultado da terapia efetiva, e para os outros, por intermédio da redução do risco de transmissibilidade. Os benefícios das intervenções comportamentais e biomédicas pressupõem a articulação entre as agendas de prevenção, assistência e respeito aos Direitos Humanos das PVHA na perspectiva da integralidade.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Global Update on HIV Treatment 2013 : Results, Impact and Opportunities. Global update on HIV treatment 2013: results, impact and opportunities. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013. 7 p.
- UNAIDS. Ambitious Treatment Targets: Writing the final chapter of the AIDS epidemic. Geneva; 2014.
- Marrazzo J, Del Rio C, Holtgrave D, Cohen M, Kalichman S, Mayer KH, Montaner J. HIV prevention in clinical care settings. 2014 recommendations of the International Antiviral Society - USA Panel. *JAMA* 2014; 390-409.
- Kalichman S. HIV Treatments as prevention (TasP). New York: Springer; 2013. 132 p.
- Mayer K, Gazzard B, Zuniga J, Arnico K, Anderson J, Azad Y, et al. Controlling the HIV epidemic with antiretrovirals: IAPAC consensus statement on treatment as prevention and preexposure prophylaxis. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2013; 12(3): 208-16.
- Golden R, Collins C, Cunningham S, Newman E, Card J. Best evidence structural interventions for HIV prevention. New York: Springer; 2013.
- Guyatt G, Sackett D, Taylor W, Chong J, Roberts R, Pugsley S. Determining optimal therapy. Randomized trials in individual patients. *N Engl J Med* 1986; 314(14): 889-92.
- Connor EAO, Lin JS, Burda BU, Henderson JT, Walsh ES, Whitlock EP. Behavioral sexual risk-reduction counseling in primary care to prevent sexually transmitted infections : an updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014; doi: 10.7326/M14-0475.
- Kamb M, Fishbein M, Douglas J, Rhodes F, Rogers J, Bolan G, et al. Efficacy of risk-reduction counseling to prevent human immunodeficiency virus and sexually transmitted diseases a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280(13):1161-7.
- Metcalfe C, Douglas J, Malotte C, Cross H, Dillon m B, Paul S. Relative efficacy of prevention counselling with rapid and standard HIV testing: a randomized, controlled trial (RESPECT-2). *Sex Transm Dis* 2005; 32(2): 130-8.
- Metsch LR, Feaster DJ, Gooden L, Schackman BR, Matheson T, Das M, et al. Effect of risk-reduction counseling with rapid HIV testing on risk of acquiring sexually transmitted infections: the AWARE randomized clinical trial. *J Am Med Assoc* 2013; 310(16): 1701-10.
- Haukoos J, Thrun M. Eliminating Prevention counseling to improve HIV screening. *JAMA* 2013; 310(16): 1679-80.
- Eaton L, Huedo-Medina T, Kalichman S, Pellowski J, Sagherian M, 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.
- Fonner V, Denison J, Kennedy C, O'Reilly K, Sweat M. Voluntary counseling and testing (VCT) for changing HIV-related risk behavior in developing countries. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (9): CD001224.
- Irvine C, Egan KJ, Shubber Z, Van Rompay KKA, Beanland RL, Ford N. Efficacy of HIV postexposure prophylaxis: systematic review and meta-analysis of nonhuman primate studies. *Clin Infect Dis* 2015; 60(Suppl 3): S165-9.
- Connor E, RS S, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan M. Reduction of maternal-infant transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331: 1173-80.
- Cardo D, Culver D, Ciesielski C, Srivastava P, Marcus R, Abitebour D, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *N Engl J Med* 1997; 337: 1485-90.
- Ford N, Mayer KH, World Health Organization Postexposure, Barlow L, Bagyinszky F, Calmy A, et al. World Health Organization guidelines on postexposure prophylaxis for HIV: recommendations for a public health approach. *Clin Infect Dis* 2015; 60(Suppl 3): S161-4.
- World Health Organization. Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults and adolescents and children: recommendations for a public health approach. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014.
- Ford N, Shubber Z, Calmy A, Irvine C, Rapparini C, Ajose O, et al. Choice of antiretroviral drugs for postexposure prophylaxis for adults and adolescents: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2015; 60(Suppl 3): S170-6.
- Penazzato M, Dominguez K, Cotton M, Barlow-Mosha L, Ford N. Choice of antiretroviral drugs for postexposure prophylaxis for children: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2015; 60(Suppl 3): S177-81.
- Kaplan JE, Dominguez K, Jobarteh K, Spira TJ. Postexposure prophylaxis against human immunodeficiency virus (HIV): new guidelines from the WHO: a perspective. *Clin Infect Dis* 2015; 60(Suppl 3): S196-9.
- Ford N, Venter F, Irvine C, Beanland RL, Shubber Z. Starter packs versus full prescription of antiretroviral drugs for postexposure prophylaxis: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2015; 60(Suppl 3): S182-6.
- Cohen SE, Liu AY, Bernstein KT, Philip S. Preparing for HIV pre-exposure prophylaxis: lessons learned from post-exposure prophylaxis. *Am J Prev Med* 2013; 44(1 Suppl 2): S80-5.

25. Schechter M, do Lago RF, Mendelsohn AB, Moreira RI, Moulton LH, Harrison LH. Behavioral impact, acceptability, and HIV incidence among homosexual men with access to postexposure chemoprophylaxis for HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35(5): 519-25.
26. Baggaley R, Doherty M, Ball A, Ford N, Hirschall G. The strategic use of antiretrovirals to prevent HIV Infection: a converging agenda. *Clin Infect Dis* 2015; 60(Suppl 3): S159-60.
27. Jain S, Krakower DS, Mayer KH. The Transition from postexposure prophylaxis to preexposure prophylaxis: an emerging opportunity for biobehavioral HIV prevention. *Clin Infect Dis* 2015; 60(Suppl 3): S200-4.
28. Siegfried N, Beanland RL, Ford N, Mayer KH. Formulating the future research agenda for postexposure prophylaxis for HIV: methodological challenges and potential approaches. *Clin Infect Dis* 2015; 60(Suppl 3): S20511.
29. 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.
30. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science* 2010; 329(5996): 1168-74.
31. Grant R, Lama J, Anderson P, McMachan V, Liu A, 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.
32. Peterson L, Taylor D, Roddy R, Belai G, Phillips P, Nanda K, et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women: a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *PLoS Clin Trials* 2007; 2(5): e27.
33. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton L a, 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.
34. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012; 367(5): 411-22.
35. 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.
36. Jiang J, Yang X, Ye L, Zhou B, Ning C, Huang J, et al. Pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in high risk populations: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2014; 9(2): e87674.
37. Poynten IM, Jin F, Mao L, Prestage GP, Kippax SC, Kaldor JM, et al. Nonoccupational postexposure prophylaxis, subsequent risk behaviour and HIV incidence in a cohort of Australian homosexual men. *AIDS* 2009;23(9):1119-26.
38. Cohen MS, Mccauley M, Gamble TR. HIV treatment as prevention and HPTN 052. *Curr Opin HIV AIDS* 2012; 7: 99-105.
39. Attia S, Egger M, Mu M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009; 23: 1397-404.
40. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365(6): 493-505.
41. Cohen MS, Smith MK, Muessig KE, Hallett TB, Powers KA, Kashuba AD. Antiretroviral treatment of HIV-1 prevents transmission of HIV-1: where do we go from here? *Lancet* 2013; 382(9903): 1515-24.
42. Anglemyer A, Rutherford G, Baggaley R, Egger M, Siegfried N. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (2): CD009153.

Recebido em: 13/04/2015

Versão final apresentada em: 25/05/2015

Aceito em: 28/05/2015