



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA



ANE KAROLINE RODRIGUES FROIS

Profilaxia Pré-Exposição e Profilaxia Pós-Exposição ao Vírus da Imunodeficiência Humana: uma revisão bibliográfica

OURO PRETO
2025

ANE KAROLINE RODRIGUES FROIS

Profilaxia Pré-Exposição e Profilaxia Pós-Exposição ao Vírus da Imunodeficiência Humana: uma revisão bibliográfica

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à banca examinadora da Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto, como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Isabela Neves de Almeida
Coorientador: Breno Moreira

OURO PRETO
2025

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

F929p Frois, Ane Karoline Rodrigues.

Profilaxia pré-exposição e profilaxia pós-exposição ao vírus da imunodeficiência humana [manuscrito]: uma revisão bibliográfica. / Ane Karoline Rodrigues Frois. - 2025.

75 f.: il.: color., tab., mapa.

Orientadores: Me. Breno Moreira, Profa. Dra. Isabela Neves de Almeida.

Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. HIV (Vírus). 2. Profilaxia Pré-Exposição. 3. Profilaxia Pós-Exposição. 4. Agentes antirretrovirais. 5. Sistema Único de Saúde. I. Almeida, Isabela Neves de. II. Moreira, Breno. III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU 616.97

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



FOLHA DE APROVAÇÃO

Ane Karoline Rodrigues Frois

Profilaxia Pré-Exposição e Profilaxia Pós-Exposição ao Vírus da Imunodeficiência Humana: uma revisão bibliográfica

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico Generalista

Aprovada em 15 de agosto de 2025

Membros da banca

Dr^a - Isabela Neves de Almeida - Orientadora - Universidade Federal de Ouro Preto
Breno Moreira - Co - Orientador - Universidade Federal de Ouro Preto
Dr. Thiago Magalhães Gouvea - Universidade Federal de Ouro Preto
Msc. Mariana Laiz - Universidade Federal de Ouro Preto

Prof^a Dr^a Isabela Neves de Almeida, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 22/08/2025.



Documento assinado eletronicamente por **Isabela Neves de Almeida, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 22/08/2025, às 13:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0965041** e o código CRC **64C40CDF**.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por ter sonhado sonhos tão lindos para mim. Em seguida, aos meus pais, Alberto e Guiomar, que nunca mediram esforços para que eu concluísse mais uma etapa tão importante da minha vida. Vocês são meu exemplo de força, coragem, determinação e resiliência. Tenho um imenso orgulho de ser filha de vocês.

À minha irmã Karla, minha gratidão pelos conselhos, amizade, paciência e por estar sempre ao meu lado. Essa conquista também é sua!

À minha madrinha Gildete (*In Memoriam*), meu eterno obrigado por todo amor e luz que me deu. Obrigado por ter sido minha confidente em vida, por cada risada e pelos momentos que compartilhamos. Você estará sempre comigo.

Ao meu noivo Samuel, obrigada por ser a calmaria nos dias de tempestade e por ser meu porto seguro. Tenho muita sorte por ter você ao meu lado. À Neide e ao Edson, por me acolherem com tanto carinho e por se tornarem meu lar, mesmo quando estive longe do meu.

Às minhas amigas Andressa e Endgel, obrigada por se tornarem família desde o primeiro dia de aula. Agradeço também a todos os amigos que fiz ao longo dessa jornada, que tornaram essa caminhada mais leve e especial.

À minha orientadora, Profa. Dra. Isabela Neves de Almeida, cuja orientação, apoio e incentivo foram fundamentais ao longo do desenvolvimento deste trabalho. Ao Breno, minha gratidão por ter sido o melhor coorientador que eu poderia ter. Sua ajuda foi essencial e tornou esse caminho muito mais leve e possível.

Por fim, agradeço à UFOP e à Gloriosa Escola de Farmácia de Ouro Preto — a primeira da América Latina —, aos professores e funcionários, pelo compromisso com um ensino público, gratuito e de qualidade. Sou imensamente grata por ter feito parte dessa história.

RESUMO

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) permanece um desafio global de saúde pública, e a resposta a epidemia evoluiu nos últimos anos a partir de um foco no tratamento para uma abordagem de prevenção combinada. Neste contexto, a Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) e a Profilaxia Pós-Exposição (PEP) surgem como estratégias de alto impacto na prevenção da infecção pelo HIV. O sucesso de sua implementação depende de uma complexa interação entre a eficácia farmacológica, a segurança clínica e a estrutura das políticas de saúde pública. Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a PrEP e a PEP, avaliando os aspectos farmacológicos dos antirretrovirais (ARVs), as reações adversas dos esquemas de tratamento, incluindo seus perfis de segurança e tolerabilidade e a dinâmica de sua incorporação e manutenção no Sistema Único de Saúde (SUS). Foi realizada neste estudo uma revisão narrativa da literatura, utilizando as bases de dados PubMed, SciELO e outras, utilizando descritores em português e inglês, analisando publicações de 2014 a 2024. A análise revelou que o sucesso da PrEP e da PEP se baseia em ARVs que atuam em múltiplos alvos do ciclo viral, como a transcriptase reversa (ITRNs), a protease (IPs) e a integrase (INSTIs), com uma evolução clara para regimes mais potentes, seguros e convenientes, com destaque para os inibidores de integrase, que aliam alta eficácia, conveniência posológica e elevada barreira genética, sendo a base dos regimes atuais. A segurança da PrEP com Tenofovir/Entricitabina (TDF/FTC) é marcada pela necessidade de monitoramento da função renal e da densidade óssea, enquanto a tolerabilidade da PEP com Dolutegravir (DTG) foca na gestão da tolerabilidade aguda para garantir a adesão ao curso de 28 dias e é desafiada por eventos adversos neuropsiquiátricos que podem impactar a adesão. A incorporação dessas tecnologias no SUS foi viabilizada por um arcabouço legal preexistente, investimento contínuo e análises de custo-efetividade. No entanto, persistem desafios significativos relacionados ao alto custo de inovações, como os injetáveis de longa ação, e, principalmente, às barreiras estruturais de estigma e desigualdade que limitam o acesso equitativo. A partir dos principais achados desta revisão concluiu-se que a efetividade da PrEP e da PEP como políticas de saúde pública no Brasil depende da sinergia entre a contínua inovação farmacológica e o fortalecimento de um sistema de saúde capaz de garantir não apenas a disponibilidade do medicamento, mas também um acesso universal, equitativo e livre de preconceitos.

Palavras-chave: HIV; Profilaxia Pré-Exposição; Profilaxia Pós-Exposição; antirretrovirais; Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

The Human Immunodeficiency Virus (HIV) remains a global public health challenge, and the response to the epidemic has evolved in recent years from a focus on treatment to a combination prevention approach. In this context, Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) and Post-Exposure Prophylaxis (PEP) have emerged as high-impact strategies for preventing HIV infection. The success of their implementation depends on a complex interplay between pharmacological efficacy, clinical safety, and the framework of public health policies. This study aimed to conduct a literature review on PrEP and PEP, evaluating the pharmacological aspects of antiretrovirals (ARVs), the adverse reactions of treatment regimens, including their safety and tolerability profiles, and the dynamics of their incorporation and maintenance within the Brazilian Unified Health System (SUS). A narrative literature review was conducted, searching databases such as PubMed and SciELO, using descriptors in Portuguese and English, and analyzing publications from 2014 to 2024. The analysis revealed that the success of PrEP and PEP is based on ARVs that target multiple stages of the viral cycle, such as reverse transcriptase (NRTIs), protease (PIs), and integrase (INSTIs), with a clear evolution towards more potent, safer, and more convenient regimens. A highlight is the integrase inhibitors, which combine high efficacy, convenient dosing, and a high genetic barrier to resistance, forming the cornerstone of current regimens. The safety of PrEP with Tenofovir/Emtricitabine (TDF/FTC) is marked by the need for monitoring renal function and bone density, while the tolerability of PEP with Dolutegravir (DTG) focuses on managing acute tolerability to ensure adherence to the 28-day course and is challenged by neuropsychiatric adverse events that can impact adherence. The incorporation of these technologies into the SUS was enabled by a pre-existing legal framework, continuous investment, and cost-effectiveness analyses. However, significant challenges persist, related to the high cost of innovations, such as long-acting injectables, and, crucially, to structural barriers of stigma and inequality that limit equitable access. Based on the main findings of this review, it was concluded that the effectiveness of PrEP and PEP as public health policies in Brazil depends on the synergy between continuous pharmacological innovation and the strengthening of a health system capable of ensuring not only the availability of the medication but also universal, equitable, and stigma-free access.

Keywords: HIV; Pre-Exposure Prophylaxis; Post-Exposure Prophylaxis; anti-retroviral agents; Unified Health System.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Infecções por HIV no Brasil no ano de 2022.....	12
Figura 2 – Mandala da Prevenção Combinada.....	13
Figura 3 – Ciclo de Vida do HIV.	17
Figura 4 – Estrutura química da enfuvirtida.....	32

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Fármacos representantes dos Inibidores de Transcriptase Reversa.	19
Quadro 2 – Fármacos representantes dos Inibidores de Protease.	23
Quadro 3 – Fármacos representantes dos Inibidores de Integrase.	28
Quadro 4 – Medicamentos e Formas Farmacêuticas disponíveis no Brasil.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Propriedades farmacocinéticas dos fármacos FTC e TDF.....	21
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ADME	Absorção, distribuição, metabolismo e excreção
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APS	Atenção Primária à Saúde
ARV	Antirretrovirais
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
BIC	Bictegravir
CAB	Cabotegravir
CAB-LA	Cabotegravir Liberação Prolongada
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
cDNA	Fita complementar de DNA
COB	Cobicistate
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
d4T	Estavudina
dATP	Desoxiadenosina trifosfato
ddI	Didanosina
DM	Diabetes Mellitus
DMO	Densidade mineral óssea
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EVG	Elvitegravir
FDA	Agência de Alimentos e Drogas dos Estados Unidos
FPV	Fosamprenavir
FTC	Entricitabina
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSH	Homens que fazem sexo com homens
IDV	Indinavir
INSTIs	Inibidores de Integrase
IPs	Inibidores de Protease

ISTs	Infecções Sexualmente Transmissíveis
ITRNs	Inibidores de Transcriptase Reversa
MVC	Maraviroc
NFV	Nelfinavir
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDPs	Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo
PEP	Profilaxia Pós-Exposição
PIC	Complexo pré-integração
PrEP	Profilaxia Pré-Exposição
RAL	Raltegravir
RTV	Ritonavir
SAE	Serviços de Atendimento Especializado
SICLOM	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SQV	Saquinavir
SUS	Sistema Único de Saúde
T-20	Enfuvirtida
TAF	Tenofovir alafenamida
TARV	Terapia Antirretroviral
TDF	Tenofovir disoproxila fumarato
TFG	Taxa de filtração glomerular
T _{máx}	Tempo de concentração plasmática máxima
TPV	Tipranavir
TRIPS	Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual
UDMs	Unidades Dispensadoras de Medicamentos
UFs	Unidades Federativas
UPAs	Unidades de Pronto Atendimento

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REFERÊNCIAL TEÓRICO.....	15
2.1	Aspectos Farmacológicos dos Medicamentos Antirretrovirais: Farmacocinética; Farmacodinâmica e Alvos Moleculares	15
2.1.1	<i>Inibidores de Transcriptase Reversa (ITRNs)</i>.....	18
2.1.1.1	ABACAVIR	19
2.1.1.2	DIDANOSINA	20
2.1.1.3	ENTRICITABINA + TENOFOVIR DISOPROXILA FUMARATO	21
2.1.1.4	LAMIVUDINA	22
2.1.1.5	ZIDOVUDINA	22
2.1.2	<i>Inibidores de Protease (IP)</i>.....	23
2.1.2.1	ATAZANAVIR	23
2.1.2.2	DARUNAVIR	24
2.1.2.3	FOSAMPRENAVIR	24
2.1.2.4	INDINAVIR	25
2.1.2.5	NELFINAVIR	25
2.1.2.6	RITONAVIR	26
2.1.2.7	SAQUINAVIR	27
2.1.2.8	TIPRANAVIR	27
2.1.3	<i>Inibidores de Integrase (INSTIs)</i>.....	27
2.1.3.1	RALTEGRAVIR	28
2.1.3.2	ELVITEGRAVIR	29
2.1.3.3	DOLUTEGRAVIR	29
2.1.3.4	BICTEGRAVIR	30
2.1.3.5	CABOTEGRAVIR	30
2.1.4	<i>Inibidores de Entrada</i>.....	30
2.1.4.1	MARAVIROC	31
2.1.5	<i>Inibidores de Fusão</i>.....	31
2.2	Efeitos Adversos, Segurança e Tolerabilidade da PrEP	32
2.3	Efeitos Adversos, Segurança e Tolerabilidade da PEP	35
2.4	Incorporação da PrEP e PEP no Sistema Único de Saúde (SUS)	37
2.5	Perspectivas da Manutenção dos Esquemas dos Medicamentos ARV no SUS	40
3	OBJETIVOS	43
3.1	Objetivo Geral	43
3.2	Objetivos Específicos	43
4	MATERIAIS E METÓDOS.....	44

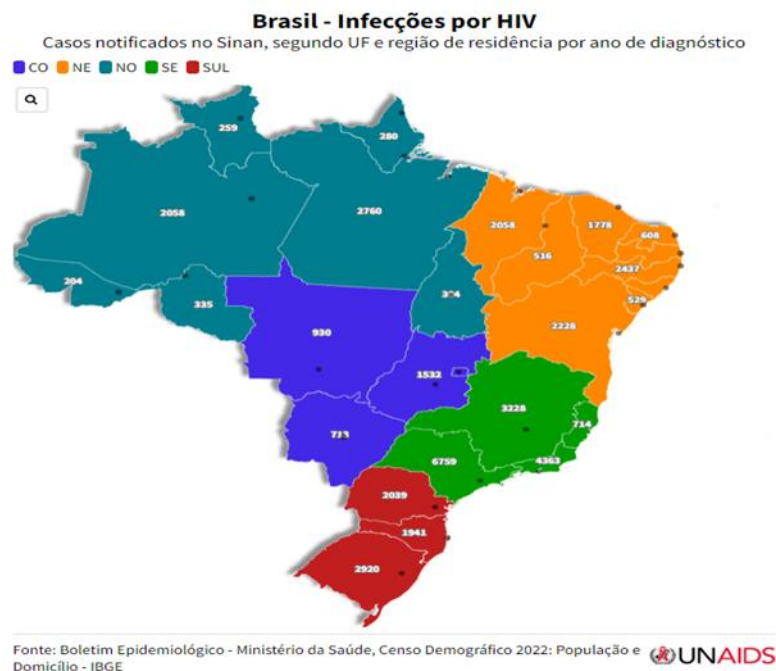
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
5.1	Análise dos Aspectos Farmacológicos dos ARVs.....	46
5.2	Análise dos Efeitos Adversos, Segurança e Tolerabilidade da PrEP.....	49
5.3	Análise dos Efeitos Adversos, Segurança e Tolerabilidade da PEP	51
5.4	Análise da Incorporação da PrEP e PEP no SUS.....	54
5.5	Análise das Perspectivas de Manutenção dos Esquemas dos Medicamentos ARV no SUS	56
6	CONCLUSÃO	59
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
	REFERÊNCIAS	61

1 INTRODUÇÃO

Descoberto em meados do final da década de 80, quando se teve as primeiras notícias das primeiras manifestações do vírus, que perpetua até os dias atuais, o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), classificado como um retrovírus que infecta as células do sistema imunológico humano, principalmente os linfócitos TCD4+, comprometendo a capacidade do organismo em combater infecções e doenças, como a tuberculose (OMS, 2023).

O HIV pode causar a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), que consiste na fase avançada da infecção pelo HIV, caracterizada por uma série de infecções oportunistas e/ou alguns tipos de câncer como o sarcoma de Kaposi, associados a critérios clínicos e laboratoriais. Vale ressaltar que HIV e AIDS não são sinônimos e que nem sempre as pessoas que vivem com HIV irão desenvolver a esta síndrome (OMS, 2023).

Estima-se que, atualmente, um milhão de pessoas vivem com HIV no Brasil, conforme figura 1. Desse total, 650.000 são do sexo masculino e 350.000 do sexo feminino. Além disso, aproximadamente 39 milhões de pessoas vivem com HIV globalmente (Ministério da Saúde, 2023). Em 2022, cerca de 1,3 milhões de pessoas foram recém infectadas e 85,6 milhões já foram infectadas desde o início da epidemia, além disso, 40,4 milhões [32,9 milhões – 51,3 milhões] de pessoas morreram de doenças relacionadas à AIDS desde o início da epidemia. (UNAIDS, 2023).

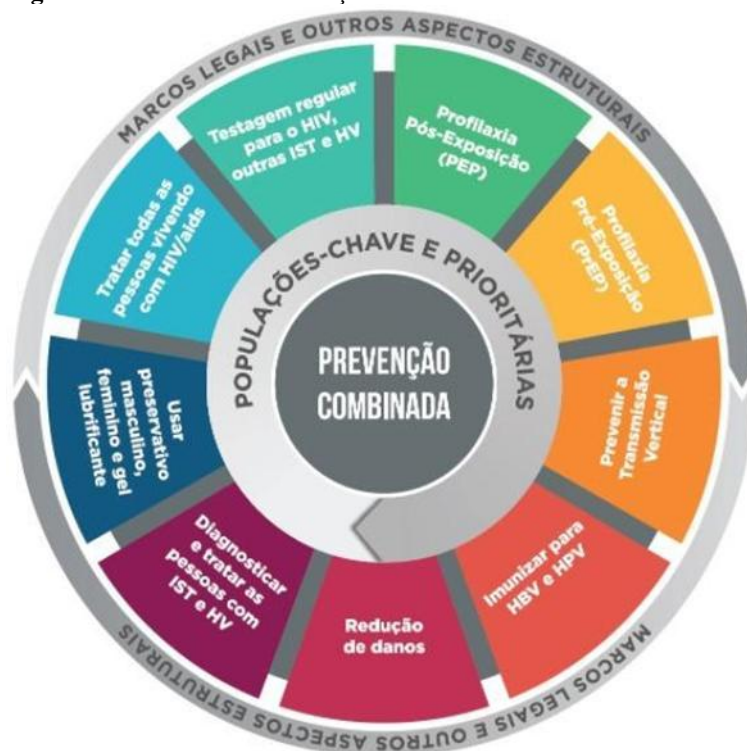
Figura 1 – Infecções por HIV no Brasil no ano de 2022.

Fonte: Boletim Epidemiológico - Ministério da Saúde, Censo Demográfico 2022.

No Brasil, a epidemia de HIV/AIDS é concentrada em algumas populações-chave, que respondem pela maioria dos casos novos da infecção, como homens que fazem sexo com homens (HSH), pessoas transgênero e trabalhadoras(es) do sexo. Entretanto, não se pode descartar outras populações e outros fatores que podem expor o indivíduo a uma possível infecção (BRASIL, 2023).

Existem diversas formas de prevenção para esta infecção, que incluem o uso de barreiras físicas, como o uso de preservativos em todas as relações sexuais (anais, vaginais e orais), além do não compartilhamento de seringas e agulhas; o controle das bolsas de sangue para evitar a transfusão de sangue contaminado, entre outras. Atualmente a Prevenção Combinada, conforme descrito na figura 2, busca alcançar um impacto máximo na redução de novas infecções pelo HIV ao combinar estratégias biomédicas, comportamentais e estruturais baseadas nos direitos humanos e em evidências, considerando contextos locais bem documentados e compreendidos, e auxiliar na prevenção de outras Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) (UNAIDS, 2023).

Figura 2 – Mandala da Prevenção Combinada.



Fonte: UNAIDS, 2024.

Além das estratégias comportamentais, que tem o objetivo de promover mudanças no comportamento dos indivíduos a fim de reduzir os riscos de uma infecção, existem também as estratégias estruturais, que visam às mudanças no âmbito social, econômico e político. (UNAIDS, 2024).

Outra forma de prevenção é a utilização de medicamentos antirretrovirais (ARV), que possuem como objetivo limitar a capacidade do HIV de infectar o indivíduo. Neste sentido, foram desenvolvidos os medicamentos que compõe os esquemas de profilaxia: a PrEP (Profilaxia Pré-Exposição) e a PEP (Profilaxia Pós-Exposição) (ZUCCHI, 2018). A Profilaxia Pré-Exposição (PrEP, do inglês Pre-Exposure Prophylaxis) consiste no uso de antirretrovirais orais para reduzir o risco de adquirir a infecção pelo HIV. Essa estratégia se mostrou eficaz e segura em pessoas com risco aumentado de adquirir a infecção (FONNER, 2016), além disso, existem ao todo 966 unidades dispensadoras de PrEP no país (BRASIL, 2023).

Já a Profilaxia Pós-Exposição (PEP) ao HIV, hepatites virais, sífilis e outras ISTs consiste no uso de medicamentos para reduzir o risco de adquirir essas infecções, após potencial exposição de risco. Os medicamentos estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) em todo o território nacional, podendo ser acessados por todos os usuários que tiveram exposições sexuais consentidas ou não, que representem risco de infecção.

Apesar dos avanços tecnológicos, infelizmente ainda não existe cura para o HIV/AIDS, mas o tratamento é uma forma segura e eficaz e auxilia a evitar o possível enfraquecimento do sistema imunológico e com isso, evita-se também as doenças oportunistas, contribuindo para uma maior qualidade de vida das pessoas que vivem com o HIV. Além do fato de que pacientes que vivem com HIV e realizam a Terapia Antirretroviral (TARV) de maneira contínua e ininterrupta, e negativam a carga viral (após comprovação por exame laboratorial de PCR), não transmite o vírus, fato este que no momento viabiliza a campanha “Indetectável = Intransmissível”, o que expõe os inúmeros avanços dos antirretrovirais, seus respectivos esquemas de tratamento e da estruturação do sistema de saúde no Brasil. (BRASIL, 2023).

Neste sentido, o presente trabalho tem o objetivo de realizar uma revisão bibliográfica sobre a PrEP e a PEP a fim de avaliar os riscos e benefícios, além de avaliar os aspectos farmacológicos dos medicamentos ARV.

2 REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1 Aspectos Farmacológicos dos Medicamentos Antirretrovirais: Farmacocinética; Farmacodinâmica e Alvos Moleculares

A Farmacocinética refere-se à análise dos mecanismos envolvidos nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) de um fármaco, sendo responsável por descrever como essas etapas influenciam seu comportamento e destino no organismo (Schellack, 2005). Sob outra perspectiva, a farmacocinética também pode ser caracterizada como o estudo das taxas de variação das concentrações do fármaco e de seus metabólitos nos diversos compartimentos biológicos — como líquidos corporais, tecidos e excretas — além da correlação dessas alterações com a resposta farmacológica, por meio da elaboração de modelos matemáticos interpretativos (WAGNER, 1975). Desse modo, a farmacocinética ainda pode ser entendida como o estudo e a caracterização, em função do tempo, dos processos ADME e sua relação com os efeitos terapêuticos e tóxicos no organismo (GIBALDI, 1991).

A farmacocinética de um fármaco requer sua passagem através de várias membranas celulares. Os mecanismos pelos quais os fármacos atravessam as membranas e as propriedades físico-químicas das moléculas e das membranas que influenciam essa transferência são essenciais para a compreensão da disposição dos fármacos no organismo humano (GOODMAN *et al.*, 2014). Já a fase farmacodinâmica está intimamente relacionada como a forma de interação do fármaco e o seu receptor e, conseqüentemente, como o efeito terapêutico age no organismo e os seus mecanismos de ação.

O HIV é um vírus pertencente à família *Retroviridae* e ao gênero *Lentivirus*. Trata-se de um vírus envelopado que apresenta as glicoproteínas gp120 (de superfície) e gp41 (transmembrana), componentes essenciais para a ligação e fusão do vírus com células hospedeiras, iniciando assim um novo ciclo infeccioso. Logo abaixo do envelope viral encontra-se a matriz proteica p17, responsável por proteger o nucleocapsídeo e considerada fundamental para a integridade estrutural do vírus (MCCUNE *et al.*, 1988). Além disso, o HIV apresenta três genes estruturais principais — *gag*, *pol* e *env* — que codificam as poliproteínas Gag, Pol e Env. Estas poliproteínas são posteriormente clivadas por proteases virais, originando proteínas funcionais essenciais à montagem e maturação do vírus (FRANKEL; YOUNG, 1998).

Como membro da família dos retrovírus, o HIV possui um genoma composto por RNA e carrega em sua estrutura a enzima transcriptase reversa. Essa enzima desempenha um papel crucial na replicação viral, pois é capaz de sintetizar uma molécula de DNA de fita dupla, conhecida como DNA pró-viral, a partir do RNA viral, permitindo a integração do material genético viral ao genoma da célula hospedeira (ENGELMAN; CHEREPANOV, 2012).

Uma vez que o vírus se liga e penetra na célula-alvo, tem início o seu ciclo de vida, composto por 7 etapas fundamentais, conforme figura 3, que podem ser divididas em: (1) ligação e fusão; (2) transcrição reversa; (3) integração; (4) transcrição e tradução; (5) montagem (assembly); (6) brotamento (budding); e (7) maturação (MURRAY *et al.*, 2020).

A primeira etapa para início do ciclo de vida é a ligação e fusão, onde ocorre a ligação da gp120 ao receptor celular CD4, seguida pela ligação a um receptor de quimiocina (CXCR4 ou CCR5), resultando em mudanças conformacionais que expõem um domínio de fusão na gp41, levando à fusão das membranas viral e da célula-alvo e à internalização do nucleocapsídeo viral (DALGLEISH *et al.*, 1984).

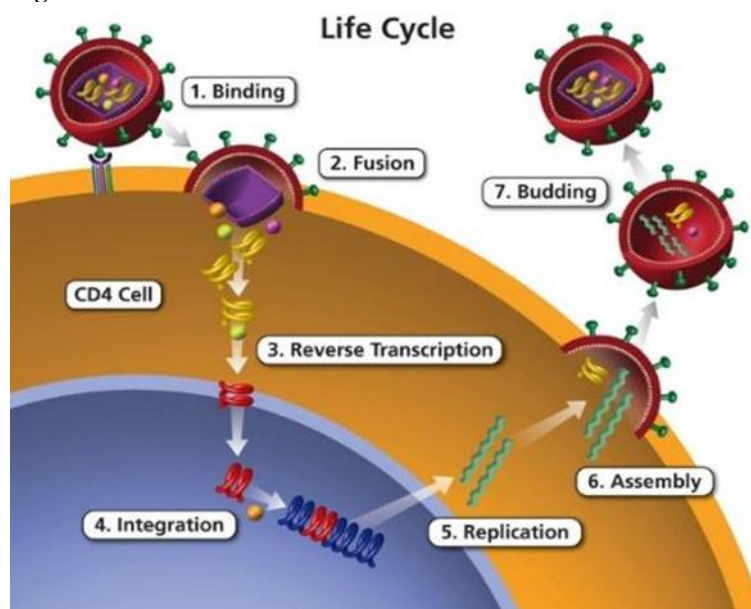
Após a entrada do vírus na célula hospedeira, a enzima transcriptase reversa catalisa a síntese de uma molécula de DNA a partir do RNA genômico viral. Esse processo ocorre em duas etapas: primeiro, a transcriptase reversa sintetiza uma fita complementar de DNA (cDNA) usando o RNA viral como molde; em seguida, ela degrada o RNA original e gera a segunda fita de DNA, formando uma molécula de DNA de fita dupla. Esse DNA viral, agora denominado DNA pró-viral, é então transportado para o núcleo da célula, onde se integra ao genoma da célula hospedeira, permitindo a expressão e replicação do material genético do HIV.

A integração do DNA viral de fita dupla, sintetizado a partir do RNA genômico do HIV-1 por meio da transcrição reversa, aos cromossomos da célula hospedeira é uma etapa crítica do ciclo de replicação viral. Esse processo é catalisado pela enzima integrase, codificada pelo gene *pol* do HIV-1, sendo indispensável para o estabelecimento da infecção persistente. Após a conversão do RNA viral em DNA de fita dupla, essa molécula se associa a proteínas virais e celulares, formando o complexo pré-integração (PIC), que será posteriormente transportado até o núcleo celular para que ocorra a inserção do material genético viral no genoma do hospedeiro (MOUSCADET *et al.*, 2009).

Após ser incorporado ao genoma da célula hospedeira, o DNA pró-viral emprega a maquinaria celular para gerar os componentes de novos vírions. O processo começa com a transcrição, na qual a enzima celular RNA Polimerase II traduz a informação do DNA viral em moléculas de RNA e a expressão do gene HIV-1 é controlada pelas proteínas de ligação ao RNA Tat e Rev (FREED, 2015). A Tat ativa a transcrição viral estimulando o alongamento da repetição terminal longa (LTR) viral. A Rev transporta os mRNAs não emendados e incompletamente emendados que codificam as proteínas estruturais do núcleo para o citoplasma (KARN; STOLTZFUS, 2012). No citoplasma da célula hospedeira, os ribossomos traduzem os RNAs virais, originando longas cadeias de poliproteínas, como Gag e Gag-Pol, que constituem componentes estruturais fundamentais para a montagem das novas partículas virais (FREED, 2015).

Por fim, ocorrem as etapas finais do ciclo replicativo do HIV-1 que são responsáveis pela formação e liberação de novas partículas virais. A montagem do vírion do HIV-1 ocorre na membrana plasmática, após a migração das proteínas Env, poliproteínas Gag e Gag-Pol começam a montagem do vírion direcionada pela poliproteína Gag e, após um tempo, a membrana começa a se curvar para fora, ocasionando o brotamento, produzindo um vírion imaturo a (FERREIRA *et al.*, 2010). O processo de maturação ocorre logo após o brotamento. A protease viral, uma enzima que até então estava inativa dentro da poliproteína Gag-Pol, se ativa e inicia uma cascata de clivagens, tornando o vírus maduro.

Figura 3 – Ciclo de Vida do HIV.



Fonte: NHI, 2024

O primeiro agente antirretroviral (ARV) com aplicação terapêutica contra o HIV foi descoberto na década de 1980. Inicialmente sintetizada em 1964 por Jerome Horwitz com a finalidade de atuar como agente quimioterápico, a zidovudina (AZT) não apresentou eficácia contra células neoplásicas, sendo, por isso, descontinuada e mantida em desuso por aproximadamente duas décadas (BRODER, 2010). A redescoberta do AZT ocorreu em meados da década de 1980, durante o ápice da epidemia de AIDS, quando pesquisadores do National Institutes of Health (NIH), sob a liderança de Samuel Broder, iniciaram uma extensa triagem de compostos com potencial atividade contra o HIV recém-identificado.

Em 1985, um estudo marcante conduzido por Hiroaki Mitsuya e sua equipe revelou que o AZT, então denominado composto 'S', apresentava expressiva capacidade de inibir a replicação do HIV em ensaios *in vitro* (MITSUYA *et al.*, 1985). Em 1987, um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e conduzido por Margaret Fischl, publicado no *New England Journal of Medicine*, comprovou de maneira contundente a eficácia da zidovudina em indivíduos com AIDS, demonstrando uma redução significativa na mortalidade e na ocorrência de infecções oportunistas. Devido aos resultados expressivamente favoráveis, o estudo foi interrompido precocemente por razões éticas, permitindo que todos os participantes tivessem acesso ao tratamento (FISCHL *et al.*, 1987). A partir desses resultados, a zidovudina foi reposicionada farmacologicamente como o primeiro fármaco aprovado para o tratamento da infecção pelo HIV/AIDS (JÚNIOR E CIOSAK, 2018).

Os antirretrovirais atuam em estágios específicos do ciclo de vida do vírus, bloqueando enzimas ou proteínas necessárias para que o vírus se reproduza. As diferentes classes de antirretrovirais são nomeadas de acordo com a fase específica do ciclo de replicação que inibem.

2.1.1 Inibidores de Transcriptase Reversa (ITRNs)

A transcriptase reversa, também conhecida como DNA-polimerase dependente de RNA, é uma enzima codificada pelo HIV que desempenha um papel essencial no ciclo de replicação do vírus. Após a entrada do vírus na célula hospedeira, essa enzima catalisa a síntese de uma molécula de DNA a partir do RNA genômico viral. Esse processo ocorre em duas etapas: primeiro, a transcriptase reversa sintetiza uma fita complementar de DNA (cDNA) usando o RNA viral como molde; em seguida, ela degrada o RNA original e gera a segunda fita de DNA,

formando uma molécula de DNA de fita dupla. Esse DNA viral, agora denominado DNA pró-viral, é então transportado para o núcleo da célula, onde se integra ao genoma da célula hospedeira, permitindo a expressão e replicação do material genético do HIV.

Os ITRNs atuam competindo com os desoxinucleotídeos naturais para serem incorporados ao DNA viral em formação. Após sua conversão para a forma ativa 5'-trifosfato, esses fármacos podem ser inseridos pela transcriptase reversa do HIV. No entanto, como não possuem o grupo hidroxila na posição 3', impedem a adição do próximo nucleotídeo, bloqueando a formação da ligação fosfodiéster necessária para alongar a cadeia de DNA. Como resultado, ocorre a interrupção da síntese do DNA viral. (AMBLARD; FRANCK *et al.*, 2022).

Quadro 1 – Fármacos representantes dos Inibidores de Transcriptase Reversa.

Fármaco	Abreviação	Representantes
Abacavir	ABC	
Didanosina	ddI	
Entricitabina	FTC	
Estavudina	d4T	
Lamivudina	3TC	
Tenofovir alafenamida	TAF	
Tenofovir disoproxila fumarato	TDF	
Zidovudina	AZT ou ZDV	

Fonte: elaboração própria, 2025

2.1.1.1 ABACAVIR

O abacavir (ABC) é um análogo sintético da purina utilizado concomitantemente com outros antiretrovirais e está disponível na forma de comprimido revestido 300mg e solução oral contendo 20 mg/mL de sulfato de abacavir. O ABC é um pró-fármaco cuja eficácia antiviral é potencializada pela fosforilação realizada por enzimas dentro das células, resultando na formação de trifosfato de carbovir, que é um tipo de nucleosídeo. Esse trifosfato de carbovir

disputa com o substrato natural da enzima transcriptase reversa do HIV para se juntar ao DNA do vírus. Depois de ser incorporado, esse análogo de nucleosídeo bloqueia a extensão da cadeia de DNA, dificultando a produção adicional de DNA viral. (RABEIRO MARTINEZ, 2015).

A absorção oral do abacavir é eficiente, apresentando uma biodisponibilidade absoluta de 83% em adultos. Após a administração, o tempo necessário para alcançar a concentração plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$) é de cerca de 1,5 hora na forma de comprimido e 1 hora quando administrado como solução oral (RABEIRO MARTINEZ, 2015). A presença de alimentos pode atrasar a absorção do abacavir e reduzir sua concentração plasmática máxima, porém não interfere significativamente nos níveis plasmáticos totais, permitindo que o medicamento seja administrado com ou sem alimentos. Após administração intravenosa, o volume aparente de distribuição é aproximadamente 0,8 L/kg, sugerindo ampla penetração do fármaco nos tecidos do organismo.

O metabolismo ocorre predominantemente no fígado, sendo menos de 2% da dose excretada inalterada pelos rins. As principais rotas metabólicas envolvem a ação da desidrogenase alcoólica e a glicuronidação, resultando nos metabólitos 5'-carboxílico e 5'-glicuronídeo, que juntos representam cerca de 66% da dose eliminada na urina. A eliminação do abacavir ocorre majoritariamente por meio do metabolismo hepático, seguido da excreção urinária dos metabólitos. No total, os metabólitos e a fração não metabolizados excretada pela urina correspondem a 83% da dose administrada, enquanto o restante é eliminado pelas fezes. (GSK, 2024).

2.1.1.2 DIDANOSINA

A didanosina (ddI) é um análogo sintético da desoxiadenosina e é utilizado concomitantemente com outros antirretrovirais e está disponível na forma de comprimido revestido 250mg ou 400mg. Seu mecanismo de ação se dá a partir da substituição do grupo hidroxila na posição 3' por uma molécula de hidrogênio. Uma vez dentro da célula, ela é transformada por enzimas celulares em seu metabólito ativo, a didesoxiadenosina 5'-trifosfato. Essa substância age inibindo a transcriptase reversa do HIV-1, tanto ao competir com a desoxiadenosina 5'-trifosfato — que é seu substrato natural — quanto ao ser incorporada ao DNA viral, o que provoca a interrupção da síntese da cadeia de DNA (FDA, 2006).

A ddl é rapidamente absorvida, com concentrações plasmáticas máximas geralmente observadas entre 0,25 e 1,50 hora após a administração oral. O uso da didanosina foi descontinuado em diversos países, incluindo o Brasil e os Estados Unidos, devido ao seu perfil de toxicidade desfavorável quando comparado a agentes mais modernos, que inclui riscos significativos de pancreatite, neuropatia periférica e acidose láctica, e à disponibilidade de agentes mais seguros e eficazes (LAMBERT *et al.*, 1990; MARTIN *et al.*, 2010).

2.1.1.3 ENTRICITABINA + TENOFOVIR DISOPROXILA FUMARATO

A entricitabina (FTC) é frequentemente combinada com outros antirretrovirais, como o tenofovir disoproxila fumarato (TDF). A entricitabina é um análogo de nucleosídeo que inibe a ação da transcriptase reversa viral. Após ser fosforilada intracelularmente, converte-se em entricitabina 5'-trifosfato, que se incorpora ao DNA viral e causa a terminação da cadeia, impedindo a multiplicação do vírus, enquanto o tenofovir é um nucleotídeo análogo que compete com o desoxiadenosina trifosfato (dATP), interferindo na replicação do DNA viral, (JIMENÉZ *et al.*, 2020).

Ambos os medicamentos estão disponíveis na apresentação de comprimidos revestidos e cada comprimido revestido contém 200 mg de entricitabina e 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxila (FUNDAÇÃO FIOCRUZ, 2025). As propriedades farmacocinéticas da combinação dos dois fármacos estão representadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Propriedades farmacocinéticas dos fármacos FTC e TDF.

Parâmetro	Entricitabina (FTC)	Tenofovir Disoproxila Fumarato (TDF)
Biodisponibilidade oral	~ 93%	~ 25%
Pico plasmático (T _{máx})	1–2h	~ 1h
Meia-vida plasmática	~ 10 h (ativa: ≥ 39h intracelular)	~ 17h (ativa: ≥ 60h intracelular)
Ligação a proteínas plasmáticas	< 4%	< 1%
Metabolismo	Mínimo	Hepático (via hidrolase e fosfatase)
Excreção	Renal	Renal

Fonte: adaptado de EMA (2022), Fiocruz (2024) e SES-DF (2022).

2.1.1.4 LAMIVUDINA

A lamivudina (3TC) é um análogo sintético da citidina e atua como ITRN. Após sua ativação intracelular, ela é convertida à forma trifosfatada, que inibe a ação da transcriptase reversa dos vírus HIV e HBV, bloqueando a elongação da cadeia de DNA viral (BRASIL, 2023). Quando fosforilada, a lamivudina pode formar metabólitos ativos que competem pela incorporação no DNA viral. Por meio da incorporação ao DNA, os metabólitos da lamivudina inibem competitivamente a atividade da enzima transcriptase reversa do HIV e atuam como terminadores da cadeia de síntese de DNA. Devido à ausência do grupo 3'-OH, os análogos nucleosídeos incorporados impedem a formação de uma ligação fosfodiéster 5'-3', essencial para o alongamento da cadeia de DNA. (GOODMAN *et al.*, 2014).

Está disponível na forma de comprimidos revestidos contendo 150 mg do fármaco. É utilizada de forma concomitante com outros antirretrovirais da mesma classe e ou de classes diferentes (Inibidores de protease e inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos). A lamivudina é bem absorvida no nível gastrointestinal, e a biodisponibilidade da droga por via oral em adultos situa-se normalmente entre 80% e 85%. Após administração oral, o tempo médio (T_{máx}) para atingir a concentração sérica máxima (C_{máx}) é de cerca de uma hora (FIOCRUZ, 2023).

2.1.1.5 ZIDOVUDINA

Em 1987, a Agência de Alimentos e Drogas dos Estados Unidos (FDA) aprovou a AZT para uso em pacientes com HIV. Este medicamento foi inicialmente desenvolvido para tratamento do câncer e, após um ensaio clínico randomizado, foi demonstrado que essa droga tinha alguma habilidade em controlar o HIV. Assim, passou a ser utilizada para essa finalidade, sendo considerado como o primeiro ARV empregado no tratamento de HIV/AIDS. (JÚNIOR e CIOSEK, 2018).

É um análogo da timidina e é fosforilada a 5'-trifosfato de zidovudina. O trifosfato de zidovudina interrompe o alongamento do DNA pró-viral, pois é incorporado pela transcriptase reversa ao DNA nascente e não possui um grupamento 3'-hidroxila. O monofosfato inibe

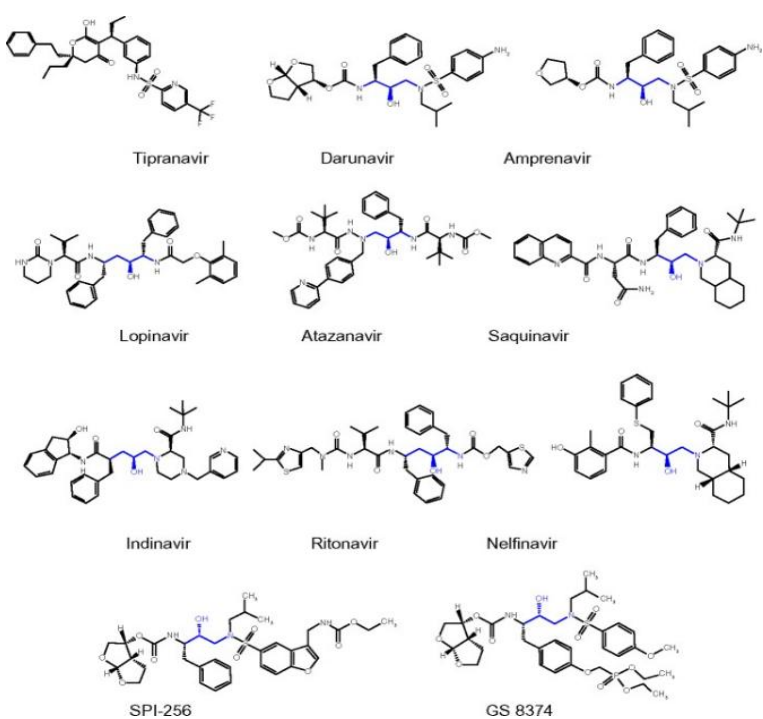
competitivamente a timidilato-cinase celular, o que pode reduzir a quantidade de trifosfato de timidina intracelular (GOODMAN *et al.*, 2014).

É encontrado na forma farmacêutica de comprimidos revestidos, contendo 150 mg ou em solução oral contendo 10 mg/g do princípio ativo. O fármaco é absorvido rapidamente e atinge concentrações plasmáticas máximas em 1 hora, além disso, a biodisponibilidade da solução oral é de aproximadamente 65% e a administração concomitante com alimentos pode diminuir a biodisponibilidade. (FIOCRUZ, 2021).

2.1.2 Inibidores de Protease (IP)

As proteases são enzimas que catalisam as proteínas e enzimas em aminoácidos e durante o ciclo de replicação do HIV, a protease viral atua como uma enzima-chave na clivagem das poliproteínas precursoras, sendo indispensável para a formação de partículas virais maduras e infectantes. Os representantes dessa classe estão descritos no Quadro 2.

Quadro 2 – Fármacos representantes dos Inibidores de Protease.

Fármaco	Abreviação	Representantes
Atazanavir	ATV	 Tipranavir Darunavir Amprenavir Lopinavir Atazanavir Saquinavir Indinavir Ritonavir Nelfinavir SPI-256 GS 8374
Darunavir	DRV	
Fosamprenavir	FPV	
Indinavir	IDV	
Nelfinavir	NFV	
Ritonavir	RTV	
Saquinavir	SQV	
Tipranavir	TPV	

Fonte: elaboração própria, 2025

2.1.2.1 ATAZANAVIR

O atazanavir (ATV) inibe seletivamente o processamento específico do vírus das poliproteínas Gag e Gag-Pol em células infectadas pelo HIV-1, ligando-se ao sítio ativo da protease do HIV-1 impedindo a formação de vírions maduros. (BMS, 2024). Está disponível em comprimidos contendo 150 mg, 200mg e 300mg do princípio ativo e é administrado uma vez ao dia juntamente com outros fármacos da mesma classe, como o ritonavir.

O ATV é metabolizado no fígado pela CYP3A4 e consequentemente, inibe a CYP3A4. (EMA, 2023). Apresenta uma boa biodisponibilidade oral, especialmente quando administrado com alimentos. A absorção depende do pH, e os inibidores da bomba de prótons ou outros agentes redutores de ácido diminuem substancialmente as concentrações de atazanavir após a administração oral (WENSING *et al.*, 2010). O atazanavir liga-se às proteínas séricas humanas (86%), sendo a ligação proteica independente da concentração. Liga-se à alfa-1-glicoproteína ácida e à albumina em uma extensão similar (89% e 86%, respectivamente) (BMS, 2019).

2.1.2.2 DARUNAVIR

Darunavir (DRV) foi o último IP aprovado e tem sido extensivamente utilizado para o tratamento do HIV em indivíduos não tratados previamente e experientes devido à sua alta barreira genética e eficácia. (SPAGNUOLO *et al.*, 2018). O DRV é um inibidor da dimerização e da atividade catalítica da protease do HIV-1, inibindo seletivamente a clivagem das poliproteínas Gag-Pol codificadas do HIV em células infectadas pelo vírus, prevenindo a formação de partículas virais infecciosas maduras. É administrado uma vez ao dia com associação a outros fármacos da mesma classe, como o Ritonavir.

Está disponível em comprimidos contendo 75 mg, 150 mg, 600 mg e 800 mg. O DRV é metabolizado principalmente pela CYP3A. O ritonavir inibe a CYP3A, aumentando as concentrações plasmáticas de darunavir de forma considerável. Sua biodisponibilidade é em torno de 37%, mas quando associado ao ritonavir 100mg duas vezes ao dia, aumentou para aproximadamente 82% e pode ser administrado com ou sem a presença de alimentos. O DRV sofre, principalmente, metabolismo oxidativo (EMA, 2023).

2.1.2.3 FOSAMPRENAVIR

O fosamprenavir (FPV) é um pró fármaco e é rapidamente convertido em amprenavir por fosfatases celulares ou séricas *in vivo* no epitélio intestinal à medida que é absorvido. O amprenavir liga-se ao sítio ativo da protease do HIV-1 e impede o processamento dos precursores das poliproteínas Gag e Gag-Pol virais, resultando na formação de partículas virais imaturas não infecciosas (NCBI, 2015).

Os comprimidos de FPV estão disponíveis para administração oral na dosagem de 700 mg de fosamprenavir como fosamprenavir cálcico (equivalente a aproximadamente 600 mg de amprenavir) e pode ser encontrado na forma de suspensão oral contendo 50 mg/mL de FVP, sendo o fosamprenavir cálcico equivalente a aproximadamente 43 mg de amprenavir.

As concentrações plasmáticas de amprenavir são quantificáveis em 15 minutos após a administração e atingem o pico em 1,5 a 2 horas após a administração do fosamprenavir. Os alimentos não afetam a absorção, sendo assim, pode ser administrado com ou sem a presença de alimentos. O FPV sofre, principalmente, metabolismo oxidativo (WIRE *et al.*, 2004).

2.1.2.4 INDINAVIR

O indinavir (IDV) atua bloqueando temporariamente o sítio ativo da enzima protease, competindo com seus alvos naturais. Esse bloqueio impede que as poliproteínas virais sejam processadas durante a maturação do vírus recém-produzido. Como resultado, formam-se partículas virais imaturas, que são não infectantes e não conseguem iniciar novas infecções (EMA, 2023).

Está disponível em cápsulas contendo 200 mg do princípio ativo e a dose recomendada de IDV é de 800 mg, por via oral, de 8 em 8 horas. É rapidamente absorvido em jejum com um tempo para a concentração plasmática máxima de 0,8 horas $\pm$ 0,3 horas. Apesar de sua potência antiviral e rápida ação, o uso do IDV foi amplamente substituído por IPs mais seguros e com melhor perfil farmacocinético.

2.1.2.5 NELFINAVIR

O nelfinavir (NFV) é classificado como um inibidor competitivo não peptídico da enzima protease do HIV-1. Sua ação farmacológica baseia-se na inibição da clivagem

proteolítica dos polipeptídeos Gag e Gag-Pol, essenciais para a formação de proteínas funcionais e enzimas virais ativas. A interrupção desse processo compromete a maturação do vírus, resultando na produção de partículas virais imaturas e não infecciosas, tanto em infecções agudas quanto crônicas (BARDSLEY *et al.*; 2000).

É utilizado com muita frequência nos esquemas de antiretrovirais combinados para as gestantes contaminadas. O NFV está disponível em comprimidos de 250 mg e 625 mg e como pó para suspensão oral e a dosagem recomendada de NFV para adultos é de 1.250 mg duas vezes ao dia ou 750 mg três vezes ao dia (Livertox, 2017). A biodisponibilidade oral do NFV foi relatada como 70 a 80% quando administrado com alimentos. Sua meia-vida média de eliminação é de 3,5 a 5 horas e é metabolizado pelas enzimas hepáticas CYP3A4 (JARVIS *et al.*, 1998).

2.1.2.6 RITONAVIR

O ritonavir (RTV) é um dos IPs mais importantes. Sua aplicação terapêutica evoluiu ao longo do tempo, passando de um agente antiviral isolado para um componente fundamental em esquemas de terapia combinada, especialmente em virtude de sua capacidade de inibir a enzima citocromo P450 3A4, potencializando a eficácia de outros agentes ARVs (SCHMIT *et al.*, 1996). Essa ação resulta em concentrações plasmáticas mais elevadas dos fármacos coadministrados, permitindo a redução da carga de comprimidos e a simplificação dos esquemas terapêuticos. Tal propriedade é particularmente relevante para medicamentos como saquinavir, atazanavir, darunavir, entre outros, cuja exposição, eficácia e efetividade clínica são aumentadas pela presença do ritonavir (HULL; MONTANER, 2011). Nessa aplicação como agente potencializador, empregam-se geralmente doses entre 100 mg e 200 mg administradas duas vezes ao dia.

Embora a biodisponibilidade absoluta do RTV em humanos não tenha sido estabelecida, observou-se que, após a administração de uma dose de 600 mg na forma de solução oral, as concentrações plasmáticas máximas são geralmente atingidas em cerca de 2 horas em condições de jejum e aproximadamente 4 horas quando administrado com alimentos (FDA, 2022). O RTV é metabolizado pelo fígado, principalmente por meio da enzima citocromo P450 3A (CYP3A), com contribuição da CYP2D6.

Não é recomendada a sua monoterapia, uma vez que é capaz de produzir cepas resistentes. Consequentemente, seu uso em combinação com outros antirretrovirais é preferível para prevenir o desenvolvimento de resistência (SCHMIT *et al.*, 1996).

2.1.2.7 SAQUINAVIR

É o primeiro IP aprovado pelo FDA, em 1995 (NOBLE; FAULDS, 1996). Inibe competitivamente a clivagem das poliproteínas Gag e pol do HIV mediada pelas proteases do HIV-1. Em voluntários saudáveis, a administração oral de saquinavir (SQV) em cápsulas, seja em dose única ou múltipla, acompanhada da ingestão de alimentos, resulta na obtenção das concentrações plasmáticas máximas aproximadamente entre 3 e 4 horas após a administração. Nessas condições, a biodisponibilidade de uma dose única atinge cerca de 4%, valor que representa um aumento de 18 vezes em relação à biodisponibilidade observada quando o fármaco é administrado em jejum (NOBLE *et al.*, 2012). O medicamento deve ser administrado até 2 horas após uma refeição completa, na dose de 600 mg, três vezes ao dia, em combinação com outros antiretrovirais. O SQV é extensamente metabolizado no fígado após administração oral, e estudos *in vitro* demonstraram que mais de 90% de sua biotransformação é mediada pela isoenzima CYP3A4 (VELLA; FLORIDIA, 1998).

2.1.2.8 TIPRANAVIR

O tipranavir (TPV) é um novo inibidor de protease e demonstrou atividade antiviral contra isolados do HIV-1 resistentes aos IPs (CAHN *et al.*, 2006). O TPV liga-se diretamente à aspartil-protease do HIV, interrompendo o sítio catalítico da enzima e prevenindo a clivagem dependente de protease das poliproteínas Gag e Gag-Pol do HIV em proteínas funcionais menores (TURNER *et al.*, 1998) e está disponível na forma de cápsulas de 200 mg. O TPV é utilizado combinado com o RTV em baixa dose 500 mg/200 mg, duas vezes ao dia, e as vantagens dessa abordagem incluem o aumento das concentrações mínimas do fármaco, minimização da variabilidade entre pacientes, prolongamento da meia-vida de eliminação do fármaco e redução da carga de comprimidos (MOYLE, 2001).

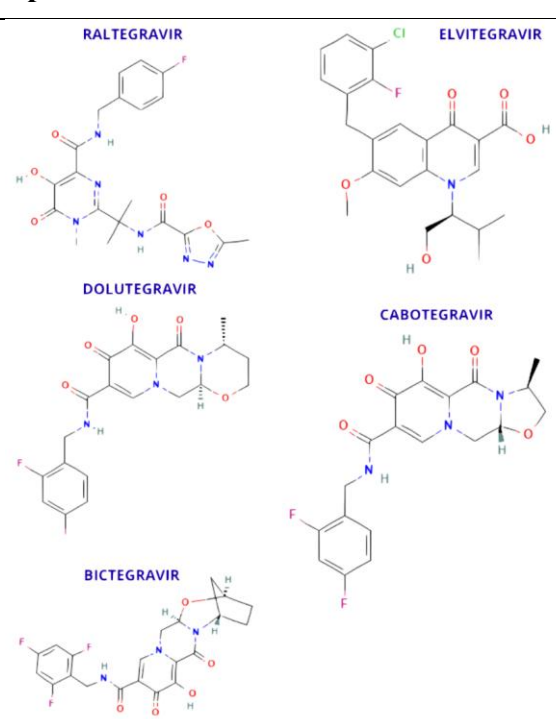
2.1.3 Inibidores de Integrase (INSTIs)

A integração do DNA viral de fita dupla, sintetizado a partir do RNA genômico do HIV-1 por meio da transcrição reversa, aos cromossomos da célula hospedeira é uma etapa crítica

do ciclo de replicação viral. Esse processo é catalisado pela enzima integrase, codificada pelo gene *pol* do HIV-1, sendo indispensável para o estabelecimento da infecção persistente. Após a conversão do RNA viral em DNA de fita dupla, essa molécula se associa a proteínas virais e celulares, formando o complexo pré-integração (PIC), que será posteriormente transportado até o núcleo celular para que ocorra a inserção do material genético viral no genoma do hospedeiro (MOUSCADET *et al.*, 2009).

Os INSTIs do HIV impedem a formação de ligações covalentes entre o DNA viral e do hospedeiro – um processo conhecido como transferência de fitas – presumivelmente por interferência nos cátions divalentes essenciais no núcleo catalítico da enzima (GOODMAN *et al.*, 2014). Após a integração ao genoma da célula hospedeira, o pró-vírus permanece de forma estável no núcleo celular, atuando como molde para a transcrição dos genes virais e a replicação do genoma, o que culmina na geração de novas partículas virais. Os fármacos desta classe estão elencados no Quadro 3.

Quadro 3 – Fármacos representantes dos Inibidores de Integrase.

Fármaco	Abreviação	Representantes
Raltegravir	RAL	
Elvitegravir	EVG	
Dolutegravir	DTG	
Bictegravir	BIC	
Cabotegravir	CAB	

Fonte: elaboração própria, 2025

2.1.3.1 RALTEGRAVIR

Em outubro de 2007, o raltegravir (RAL) (Isentress™, Merck) foi o primeiro INSTI do HIV-1 a ser aprovado pela FDA para uso em esquemas combinados com outros antirretrovirais no tratamento da infecção por HIV-1 (DE CLERCQ, 2010; DEEKS *et al.*, 2008). Está disponível em comprimidos mastigáveis contendo 100 mg e comprimidos revestidos de 400 mg. É rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, com T_{máx} de aproximadamente três horas após a dose em jejum. A administração deve ser feita duas vezes ao dia e pode ser administrado com ou sem a presença de alimentos, embora tenha sido demonstrado que a alimentação afeta o perfil farmacocinético (FDA, 2009). Em estudos pré-clínicos, o RAL foi metabolizado predominantemente no fígado pela via mediada pela UDP-glucuronosiltransferase (HAZUDA *et al.*, 2009).

2.1.3.2 ELVITEGRAVIR

O elvitegravir (EVG) é um medicamento administrado por via oral com alta biodisponibilidade e baixa depuração quando coadministrado com doses de reforço de ritonavir. Foi aprovado pela FDA em 27 de agosto de 2012 e em 24 de setembro de 2014, a FDA aprovou o EVG em comprimido único. O EVG é normalmente coadministrado com o Cobicistate (COB), um potenciador farmacocinético. As concentrações máximas do EVG são atingidas aproximadamente quatro horas após a administração oral. É rapidamente absorvido, com um T_{máx} de aproximadamente três horas quando administrado em jejum (HAZUDA *et al.*, 2009). Sofre metabolismo oxidativo principalmente via CYP3A e é secundariamente glucuronidado pelas enzimas UGT1A1/3.

2.1.3.3 DOLUTEGRAVIR

O dolutegravir (DTG) é um INSTI de nova geração administrado uma vez ao dia sem reforço farmacocinético e pode ser coformulado em um regime de comprimido único. A OMS recomenda o DTG como principal opção de tratamento para o HIV em todas as populações. Apresenta absorção rápida, alcançando o pico de concentração plasmática poucas horas após a administração oral e, devido à meia-vida terminal de aproximadamente 12 horas, permite posologia de uma vez ao dia, sem necessidade de reforço farmacocinético (COTTRELL *et al.*, 2013). Está disponível em comprimidos revestidos contendo 50 mg e pode ser administrado acompanhado ou não de alimentos.

2.1.3.4 BICTEGRAVIR

O bictegravir (BIC) é um novo INSTI combinado com TAF e FTC em uma formulação de comprimido único para o tratamento da infecção pelo HIV-1 (Tsiang *et al.*, 2016). Está disponível apenas em coformulação, sendo 50 mg de BIC, 200 mg de FTC e hemifumarato de TAF equivalente a 25 mg de TAF. As concentrações máximas de BIC são observadas de duas a quatro horas após a administração oral, com ou sem alimentos. A ligação do fármaco às proteínas plasmáticas humanas é de 99%, e a meia-vida de eliminação plasmática é de cerca de 17 horas. À semelhança do DTG, o BIC é eliminado principalmente pela CYP3A4 e UGT1A1. (GOODMAN *et al.*, 2014).

2.1.3.5 CABOTEGRAVIR

Cabotegravir (CAB) é um potente inibidor da transferência de cadeia da integrase que foi formulado como um comprimido oral para administração diária e como uma nanosuspensão injetável de longa ação (TREZZA *et al.*, 2015). O CAB injetável apresenta farmacocinética de absorção limitada porque é lentamente absorvido na circulação sistêmica a partir do músculo glúteo (GSK, 2025). Para manter a supressão viral, o CAB é administrado com rilpivirina, um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa. As concentrações plasmáticas máximas do cabotegravir de liberação prolongada (CAB-LA) são atingidas cerca de 7 dias após a aplicação intramuscular. Nos humanos, o fármaco apresenta uma alta afinidade de ligação às proteínas plasmáticas, de aproximadamente 99,8% (GOODMAN *et al.*, 2014)

2.1.4 Inibidores de Entrada

A fase de entrada do HIV nas células hospedeiras constitui um ponto-chave do ciclo viral passível de intervenção terapêutica. Os fármacos que atuam nesse estágio são denominados inibidores de entrada, um grupo heterogêneo de agentes antirretrovirais que operam por distintos mecanismos de ação (TILTON; DOMS, 2010). As interações entre a glicoproteína gp120 do envelope viral e o receptor de superfície celular CD4 são responsáveis pela entrada do HIV nas células hospedeiras na grande maioria dos casos (BOUR *et al.*, 1995).

Os inibidores de entrada podem ser classificados em diferentes subclasses, como os inibidores de fusão, os antagonistas do receptor CCR5 e os inibidores pós-adesão. Esses fármacos atuam em diferentes alvos moleculares, podendo se ligar às glicoproteínas virais

gp120 ou gp41 presentes na superfície do HIV, ou ainda aos receptores celulares CD4, CCR5 ou CXCR4.

2.1.4.1 MARAVIROC

O maraviroc (MVC) é um antagonista molecular pequeno, específico, lentamente reversível e não competitivo do receptor de quimiocina CCR5, que também atua como um correceptor do HIV e liga-se específica e seletivamente ao CCR5 na superfície da célula CD4 e bloqueia a ligação do HIV (DORR *et al.*, 2005). É rapidamente absorvido após administração oral, atinge o pico de concentração 1,6 horas após a administração, atinge o estado de equilíbrio em 7 dias e a biodisponibilidade oral absoluta de uma dose de 100 mg é de 23% e prevê-se que seja de 33% com 300 mg. A coadministração de um comprimido de 300 mg com um café da manhã rico em gordura reduziu a $C_{\text{máx}}$ e a AUC do MVC em 33% em voluntários saudáveis (FDA, 2020). É metabolizado, principalmente, pelo citocromo P450.

2.1.5 Inibidores de Fusão

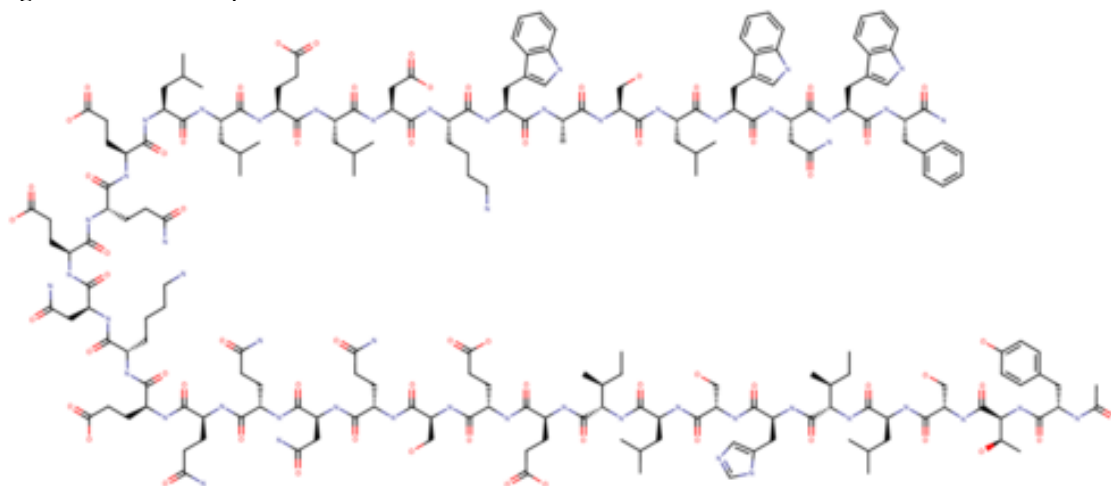
No complexo ciclo de vida do HIV, a entrada na célula hospedeira é a primeira e indispensável etapa para o sucesso da infecção, onde ocorre a ligação da gp120 ao receptor celular CD4, seguida pela ligação a um receptor de quimiocina (tipicamente CXCR4 ou CCR5), resultando em mudanças conformacionais que expõem um domínio de fusão na gp41, levando à fusão das membranas viral e da célula-alvo e à internalização do nucleocapsídeo viral (DALGLEISH, *et al.*, 1984). Os inibidores de fusão representam uma classe de antirretrovirais desenvolvidos para bloquear especificamente o processo de fusão entre o envelope viral e a membrana da célula hospedeira, funcionando como uma barreira molecular que impede a entrada do HIV na célula-alvo.

A enfuvirtida (T-20), consiste em um peptídeo sintético formado por 36 aminoácidos, conforme figura 4, cuja ação se dá por meio da ligação a uma região específica da glicoproteína gp41 do envelope viral do HIV-1. Essa interação impede a fusão da membrana viral com a membrana da célula hospedeira CD4+, bloqueando, assim, a entrada do vírus na célula (WILD *et al.*, 1993). Trata-se do primeiro medicamento dessa classe a apresentar atividade potente consistente em pessoas infectadas com HIV-1 (KILBY *et al.*, 1998).

A atividade antiviral da T-20 resulta de sua associação com a região HR1 da gp41 do HIV na superfície viral e está disponível na forma de injeção subcutânea. Após uma dose subcutânea única de 90 mg de Fuzeon® no abdômen de 12 pacientes infectados por HIV-1, a mediana da $C_{\text{máx}}$ foi de $4,59 \text{ mcg/mL} \pm 1,5 \text{ mcg/mL}$, a AUC (área sob a curva) foi de $55,8 \text{ mcg/mL} \pm 12,1 \text{ mcg/mL}$ e a biodisponibilidade absoluta foi de $84,3\% \pm 15,5\%$, usando a dose intravenosa de 90 mg como referência. A absorção subcutânea de Fuzeon® é proporcional à dose administrada, na faixa de dosagem de 45 mg a 180 mg (HOFFMAN-LA ROCHE; TRIMERIS, 2003).

Este fármaco não é um inibidor das enzimas CYP450 e, por ser um peptídeo, espera-se que sofra catabolismo em seus aminoácidos constituintes, com subsequente reciclagem dos aminoácidos no corpo (BOYD *et al.*, 2003).

Figura 4 – Estrutura química da enfuvirtida.



Fonte: DRUGBANK, 2024.

2.2 Efeitos Adversos, Segurança e Tolerabilidade da PrEP

A eficácia das estratégias de profilaxia farmacológica contra o HIV transcende a mera efetividade virológica dos antirretrovirais, estando diretamente associada ao perfil de segurança e à tolerabilidade do regime terapêutico instituído, fatores determinantes para a manutenção da adesão ao tratamento profilático. Neste cenário, a abordagem adequada dos eventos adversos assume papel central e deve ser conduzida de acordo com o tipo de profilaxia adotada.

No caso da PrEP, que consiste na administração contínua de antirretrovirais a indivíduos soronegativos, a principal preocupação clínica reside nos efeitos colaterais associados ao uso

prolongado da medicação. Dessa forma, torna-se imprescindível o monitoramento clínico e laboratorial periódico, visando assegurar não apenas a eficácia profilática, mas também a segurança e o bem-estar do paciente ao longo do seguimento (Ministério da Saúde, 2025). A PrEP oral é composta por uma formulação de dose fixa contendo 300 mg de TDF em associação com 200 mg de FTC, demonstrando elevada eficácia na prevenção da infecção pelo HIV quando administrada de acordo com as diretrizes estabelecidas pela OMS (GRANT *et al.*, 2010).

A PrEP pode ser dividida em diária e sob demanda. A diária consiste na tomada diária dos comprimidos, de forma contínua, indicada para qualquer pessoa em situação de vulnerabilidade ao HIV. Já a PrEP sob demanda consiste na tomada somente quando a pessoa tiver uma possível exposição de risco ao HIV. Deve ser utilizada com a tomada de 2 comprimidos de 2 a 24 horas antes da relação sexual, + 1 comprimido 24 horas após a dose inicial de dois comprimidos e + 1 comprimido 24 horas após a segunda dose. É indicada para pessoas que tenham habitualmente relação sexual com frequência menor do que duas vezes por semana e que consigam planejar quando a relação sexual irá ocorrer. Além disso, as evidências científicas que garantem a segurança e eficácia da PrEP sob demanda, especialmente para HSH, foram estabelecidas em ensaios clínicos randomizados de grande impacto, como os estudos IPERGAY (MOLINA *et al.*, 2015) e Proud (MCCORMACK *et al.*, 2016).

Os eventos adversos associados a esse regime podem ser classificados em efeitos iniciais, que caracterizam a chamada "Síndrome de início da PrEP". Este fenômeno é bem documentado e consiste em um conjunto de sintomas, geralmente de intensidade leve a moderada, que tendem a desaparecer após as primeiras quatro semanas de uso e compreende principalmente sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia e flatulência (Liu *et al.*, 2016). A ocorrência desses sintomas transitórios é um achado consistente tanto em grandes estudos de implementação no cenário brasileiro quanto em revisões sistemáticas globais (GRINSZTEJN *et al.*, 2018; CHOU *et al.*, 2019).

Outros efeitos colaterais relatados incluíram dor de cabeça, fadiga e tontura, que geralmente foram de gravidade leve a moderada (MOLINA *et al.*, 2015; GRANT *et al.*, 2010). Também foram relatados efeitos potenciais de longo prazo, os quais demandam acompanhamento clínico e laboratorial regular, causados principalmente pelo uso a longo prazo do TDF, que pode levar a nefrotoxicidade, embora seja baixa a incidência (IZZEDINE *et al.*, 2004).

O fármaco é eliminado ativamente pelos túbulos proximais renais, e sua alta concentração nesse local pode levar a uma disfunção mitocondrial e, consequentemente, a uma redução gradual da taxa de filtração glomerular (TFG) (SOLOMON *et al.*, 2014). Em casos raros, essa toxicidade pode evoluir para quadros mais graves como a Síndrome de Fanconi, uma doença rara que afeta os túbulos proximais dos rins levando à reabsorção prejudicada de substâncias, incluindo glicose, fosfato, eletrólitos, bicarbonato e aminoácidos, resultando em perdas urinárias excessivas e diversas anormalidades bioquímicas (CAMPBELL *et al.*, 2024).

Isto posto, em pacientes com a função renal prejudicada, indicada por uma TFG < 60 mL/min por 1,73 m² ou por uma depuração estimada de creatinina < 60 mL/min, o uso da PrEP oral à base de TDF é contraindicado (OMS, 2022). Além disso, o uso do TDF tem sido associado à perda da densidade mineral óssea (DMO) especialmente no quadril e na região lombar (Gallant *et al.*, 2004) e foram observados declínios na DMO de até 5% em adultos, e até 27% em populações pediátricas (KOJIMA *et al.*, 2021). Esse efeito colateral é especialmente preocupante em populações jovens, pois medicamentos que reduzem a massa óssea ou interferem no crescimento ósseo durante a adolescência podem aumentar significativamente o risco de fraturas na vida adulta (HAVENS *et al.*, 2020). A segurança da PrEP deve ser avaliada de forma individualizada, levando em conta as comorbidades, condições clínicas e vulnerabilidades específicas de cada população.

O risco de infecção pelo HIV eleva-se durante a gestação (MAYAUX *et al.*, 1997), assim como aumenta a probabilidade de transmissão vertical do vírus quando a infecção materna ocorre durante a gravidez ou o período de amamentação. Este risco aumentado é atribuído à fase de infecção aguda, na qual a mãe apresenta um pico de carga viral extremamente elevado e ainda não desenvolveu uma resposta imune com anticorpos neutralizantes maduros (THOMSON *et al.*, 2018). Uma meta-análise robusta demonstrou que a taxa de transmissão de mãe para filho pode chegar a quase 30% quando a infecção materna ocorre durante a gestação, um valor significativamente superior ao de mães com infecção crônica (DRAKE *et al.*, 2014).

O TDF e o FTC são medicamentos da categoria B para gravidez, sem evidências de teratogenicidade em experimentos com animais e em estudos observacionais em humanos (WANG *ET AL.*, 2013). Apesar de os antirretrovirais atravessarem a barreira placentária e serem excretados em baixas concentrações no leite materno, a exposição fetal e neonatal é

considerada segura, não havendo evidências de efeitos adversos significativos no crescimento ou no desenvolvimento infantil (MOFENSON *et al.*, 2017).

O manejo da PrEP em indivíduos com diabetes mellitus (DM) requer atenção especial à função renal, devido ao potencial impacto dos antirretrovirais sobre os rins e à vulnerabilidade preexistente desses pacientes. A nefropatia diabética constitui uma complicação frequente do DM, e o uso de TDF está associado a risco conhecido de nefrotoxicidade tubular (SOLOMON *et al.*, 2014; TOURET *et al.*, 2013). A principal preocupação clínica reside na possível sinergia desses fatores, uma vez que rins já comprometidos pela hiperglicemia crônica podem apresentar maior susceptibilidade ao dano renal induzido pelo fármaco. Durante o tratamento, o monitoramento da função renal deve ser mais frequente, associado a um controle glicêmico otimizado.

2.3 Efeitos Adversos, Segurança e Tolerabilidade da PEP

A PEP oral é uma estratégia de prevenção de caráter emergencial contra o HIV, baseada na administração de ARVs por 28 dias consecutivos. Seu início deve ocorrer preferencialmente nas primeiras duas horas após a exposição ao risco, sendo o limite máximo de 72 horas. O principal objetivo da PEP é evitar a progressão para uma infecção crônica, no entanto, um dos maiores desafios associados à sua efetividade é o manejo dos efeitos adversos agudos, que podem comprometer a adesão ao tratamento. (OMS, 2014).

No início da década de 1990, a profilaxia pós-exposição ocupacional ao HIV passou a ser reconhecida como uma medida segura e eficaz na prevenção da infecção pelo HIV em profissionais de saúde expostos a sangue ou outros fluidos corporais potencialmente contaminados (Gerberding, 1995) e em 2005, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) estendeu essas recomendações ao ambiente não ocupacional, com a primeira publicação das diretrizes da PEP não ocupacional do HIV (SMITH *et al.*, 2005; TANNER *et al.*, 2025).

O esquema preferencial para PEP no Brasil e em muitas diretrizes internacionais é a combinação de comprimidos coformulados de TDF/3TC 300 mg/300 mg, com a adição de 1 comprimido de DTG 50 mg ao dia (BRASIL, 2024). Embora apresente elevada eficácia, esse regime terapêutico está associado a um perfil de tolerabilidade limitado, caracterizado pela

ocorrência frequente de efeitos adversos, sobretudo envolvendo os sistemas gastrointestinal e nervoso central.

Manifestações gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia, são frequentemente observadas e podem estar relacionadas tanto ao TDF quanto ao DTG. Sua tolerabilidade tem sido um ponto de atenção na farmacovigilância devido à incidência de eventos adversos neuropsiquiátricos como insônia, cefaleia, vertigem e distúrbios do sono de caráter qualitativo, como sonhos vívidos e pesadelos (HOFFMANN *et al.*, 2017). Em um estudo mais recente, a vertigem e os sonhos anormais culminaram em descontinuação terapêutica (FAYET-MAZAS *et al.*, 2019). O desenvolvimento de eventos neuropsiquiátricos normalmente ocorre durante o período inicial de tratamento e a prevalência elevada dos sintomas de menor severidade impõe um desafio clínico relevante ao manejo da adesão e à manutenção da qualidade de vida dos pacientes em uso de regimes contendo DTG (DE GREEF *et al.*, 2025).

Esquemas contendo DTG são superiores a qualquer um dos outros esquemas disponíveis (OMS, 2024), entretanto, para casos em que há contraindicações ou intolerância, existem esquemas alternativos. Caso exista contraindicação ao uso de tenofovir, este deve ser substituído pela coformulação de AZT 300 mg e 3TC 150 mg. Caso o paciente tenha contraindicação ou intolerância a DTG, este deve ser substituído por DRV 800 mg associado a RTV 100 mg (DATHI, 2024).

O evento adverso mais característico e clinicamente significativo da AZT é a toxicidade hematológica, manifestada como anemia macrocítica e neutropenia, decorrentes da supressão da medula óssea (RABAUD *et al.*, 2005). Em contraste, o 3TC é um fármaco notavelmente bem tolerado, com poucos eventos adversos associados, incluindo dor de cabeça, náusea, vômito e diarreia (TAYLOR *et al.*, 2025). O RAL apresenta vantagens como baixa frequência de efeitos adversos incluindo diarreia, náusea, dor de cabeça, fadiga, artralgias e mialgias, no entanto, sua principal limitação é a necessidade de administração em duas doses diárias (GOTUZZO *et al.*, 2012; VALIN *et al.*, 2016).

O manejo da PEP em gestantes e lactantes desempenha um papel crucial na redução do risco de aquisição do HIV, além de contribuir para a prevenção de uma possível transmissão subsequente ao lactente. O esquema preferencial baseado em DTG é considerado seguro para esse grupo, não sendo necessária a modificação do regime padrão (MOFENSON, 2017). Os

critérios para indicação da PEP em gestantes e lactantes seguem os mesmos aplicados à população geral exposta ao HIV (BRASIL, 2024). Evidências científicas também indicam que o uso de DTG durante o período periconcepcional e no primeiro trimestre da gestação não está associado ao aumento do risco de defeitos na formação do tubo neural (RIMAWI *et al.*, 2017).

Na população pediátrica, o manejo da PEP exige a adaptação dos regimes terapêuticos, com esquemas modernos frequentemente baseados em inibidores de integrase, como o RAL e o DTG. Estudos que avaliam estes regimes em adolescentes e adultos jovens demonstram que, embora eventos adversos como náuseas, vômitos e cefaleia sejam comuns, as taxas de conclusão do tratamento de 28 dias são geralmente altas. Coortes que avaliaram tanto regimes mais antigos quanto os mais modernos relatam taxas de adesão e conclusão superiores a 80% e, em muitos casos, acima de 90%, destacando a viabilidade da PEP nesta população (MERCHANT; KESHAVARZ, 2001; TANNER *et al.*, 2020).

2.4 Incorporação da PrEP e PEP no Sistema Único de Saúde (SUS)

No SUS, a Atenção Primária à Saúde (APS) é o primeiro nível de atenção em saúde e se caracteriza por um conjunto de ações de saúde, no âmbito individual e coletivo, que abrange a promoção e a proteção da saúde, a prevenção de agravos, o diagnóstico, o tratamento, a reabilitação, a redução de danos e a manutenção da saúde, com o objetivo de desenvolver uma atenção integral que impacte positivamente na situação de saúde das coletividades (BRASIL, 2024).

No âmbito das ISTs, a APS desempenha um papel central na educação, testagem, tratamento e aconselhamento, incluindo a distribuição de insumos como preservativos e gel lubrificante. No Brasil, a epidemia de HIV/AIDS é concentrada em algumas populações-chave, que respondem pela maioria dos casos novos da infecção, como HSH, pessoas transgênero e trabalhadoras(es) do sexo. Entretanto, não se pode descartar outras populações e outros fatores que podem expor o indivíduo a uma possível infecção (BRASIL, 2023).

A incorporação da PrEP e da PEP no contexto brasileiro está fundamentada em um sólido arcabouço jurídico, que reconhece a resposta à epidemia de HIV/AIDS como responsabilidade do Estado e expressão dos direitos humanos (BRASIL, 1988). Sobre este pilar

constitucional, a Lei nº 9.313 de 1996 representou um marco global ao garantir a distribuição universal e gratuita dos medicamentos ARVs para pessoas vivendo com HIV no Brasil.

A PEP teve origem, historicamente, em serviços de alta complexidade, sendo inicialmente direcionada à prevenção da infecção pelo HIV em casos de acidentes ocupacionais ocorridos em ambientes hospitalares, na década de 1990 (CARDO *et al.*, 1997). Posteriormente, sua indicação foi ampliada para vítimas de violência sexual e, mais tarde, para quaisquer situações de exposição de risco, o que favoreceu sua incorporação em Unidades de Pronto Atendimento (UPAs) e serviços de emergência.

A introdução da PREP no SUS ocorreu no final de 2017, sendo inicialmente direcionada a populações com maior vulnerabilidade à infecção pelo HIV, com base em fatores como práticas sexuais de risco e contextos específicos que aumentam a exposição ao vírus (Ministério da Saúde, 2018). Sua incorporação no SUS, seguiu um modelo inicialmente centralizado em Serviços de Atendimento Especializado (SAE) e o processo foi embasado por uma rigorosa avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) que, em 2017, recomendou a PrEP com base em evidências robustas de eficácia, segurança (FONNER *et al.*, 2016) e custo-efetividade que avaliam se o investimento em uma nova tecnologia é sustentável e vantajoso para o sistema de saúde a longo prazo. O relatório da comissão evidenciou que, entre populações com alta incidência de HIV, o fornecimento da PrEP apresenta um custo significativamente inferior ao gasto relacionado ao tratamento antirretroviral vitalício de uma nova pessoa infectada. Modelagens matemáticas apontaram que cada infecção evitada por meio da PrEP representa uma economia considerável para o SUS (LUZ *et al.*, 2014).

A implementação ocorreu de maneira progressiva, estruturada em duas fases. A primeira etapa teve início em dezembro de 2017, contemplando 11 Unidades Federativas (UFs), sendo eles: Amazonas, Bahia, Ceará, Distrito Federal, Minas Gerais, Pernambuco, Paraná, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Santa Catarina e São Paulo. A segunda fase, iniciada em junho de 2018, expandiu a disponibilização da PrEP para mais 15 estados: Alagoas, Amapá, Espírito Santo, Goiás, Maranhão, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Pará, Paraíba, Piauí, Rio Grande do Norte, Roraima, Rondônia, Tocantins e Sergipe. Com a primeira dispensação registrada no Acre em abril de 2020, completou-se a implantação da estratégia em todas as UF's do país (BRASIL, 2024).

A PrEP é dispensada nas Unidades Dispensadoras de Medicamentos (UDMs), estruturas logísticas responsáveis pela gestão e distribuição dos medicamentos ARVs. Essas unidades estão vinculadas ao Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), ferramenta informatizada utilizada para o gerenciamento de estoques e registro das dispensações realizadas (BRASIL, 2018). Até dezembro de 2023, o Brasil contava com aproximadamente 873 UDMs ofertando PrEP e 1.160 ofertando PEP. A dispensação da PrEP ocorre de forma mensal ou trimestral, conforme avaliação clínica, sendo realizada diretamente na farmácia do serviço de saúde no qual o usuário é acompanhado, seja em um SAE ou, mais recentemente, em Unidades Básicas de Saúde.

Por sua vez, a dispensação da PEP, por se tratar de uma medida emergencial, adota uma logística diferenciada: os serviços de urgência e emergência, como UPAs e hospitais, mantêm kits iniciais contendo a medicação necessária para os primeiros dias de tratamento. A continuidade da profilaxia até o total de 28 dias é garantida por meio da retirada do esquema completo em uma UDM designada, geralmente vinculada a um SAE ou outro serviço de referência (BRASIL, 2021).

O Brasil distribui gratuitamente os ARV a todas as pessoas vivendo com HIV que necessitam de tratamento. Atualmente, existem 23 medicamentos, em 35 apresentações farmacêuticas, conforme o Quadro 4 abaixo.

Quadro 4 – Medicamentos e Formas Farmacêuticas disponíveis no Brasil.

Item	Medicamento Antirretroviral (ARV)¹	Unidade²
1	Abacavir (ABC) 300 mg	COM REV
2	Abacavir (ABC) sol. oral 20 mg/mL	FR
3	Atazanavir (ATV) 300 mg	CAP GEL DURA
4	Darunavir (DRV) 75 mg, 150 mg, 600 mg e 800 mg	COM REV
8	Dolutegravir (DTG) 50 mg	COM REV
9	Efavirenz (EFZ) 200 mg	CAP GEL DURA
10	Efavirenz (EFZ) 600 mg	COM REV
11	Efavirenz (EFZ) sol. oral 30 mg/mL	FR
12	Enfuvirtida (T-20) pó liof. inj. 90 mg/mL	CONJ FR AMP
13	Etravirina (ETR) 100 mg	COM REV

Item	Medicamento Antirretroviral (ARV) ¹	Unidade ²
14	Etravirina (ETR) 200 mg	COM REV
15	Lamivudina (3TC) 150 mg	COM REV
16	Fostensavir trometamol 600 mg	COM REV
17	Lamivudina (3TC) sol. oral 10 mg/mL	FR
18	Lopinavir + Ritonavir (LPV/r) 100 mg + 25 mg	COM REV
19	Lopinavir + Ritonavir (LPV/r) 80 mg/mL + 20 mg/mL	FR
20	Maraviroc (MVC) 150 mg	COM REV
21	Nevirapina (NVP) 200 mg	COM
22	Nevirapina (NVP) susp. oral 50 mg/5 mL – Frasco com 100 mL	FR
23	Raltegravir (RAL) 100 mg	COM MAST
24	Raltegravir (RAL) gran. 100 mg	ENV
25	Raltegravir (RAL) 400 mg	COM REV
26	Ritonavir (RTV) 100 mg	COM REV
27	Ritonavir (RTV) 100 mg pó susp. oral	CONJ
28	Tenofovir (TDF) 300 mg	COM REV
29	Tenofovir (TDF) 300 mg + Entricitabina (FTC) 200 mg	COM REV
30	Tenofovir (TDF) 300 mg + Lamivudina (3TC) 300 mg (DFC – 2 em 1)	COM REV
31	Tenofovir (TDF) 300 mg + Lamivudina (3TC) 300 mg + Efavirenz (EFZ) 600 mg (DFC – 3 em 1)	COM REV
32	Zidovudina (AZT) 100 mg	CAP GEL DURA
33	Zidovudina (AZT) sol. inj. 10 mg/mL	FR AMP
34	Zidovudina (AZT) sol. oral 10 mg/mL – Frasco com 100 mL	FR
35	Zidovudina 300 mg + Lamivudina 150 mg (AZT + 3TC)	COM REV

¹ sol. – solução; susp. – suspensão; liof. – liofilizado; inj. – injetável; gran. – granulado.

² CAP GEL DURA – cápsula de gelatina dura; COM – comprimido simples; COM MAST – comprimido mastigável; COM REV – comprimido revestido; CONJ – conjunto; CONJ FR AMP – conjunto frasco ampola; ENV – envelope (sachê); FR – frasco; FR AMP – frasco ampola.

Fonte: adaptado de Ministério da Saúde, 2025.

2.5 Perspectivas da Manutenção dos Esquemas dos Medicamentos ARV no SUS

Desde sua incorporação ao SUS, a oferta de PrEP e PEP vem sendo ampliada de forma contínua, com expressivo crescimento no número de serviços dispensadores e de usuários em todo o território nacional (BRASIL, 2024). Essa implementação se beneficiou da estrutura já existente da política de Assistência Farmacêutica para HIV/Aids, que conta com uma rede

capilarizada de UDMs e com o apoio do SICLOM. Apesar do êxito na incorporação dessas tecnologias, a expansão da PrEP no Brasil ainda enfrenta o desafio persistente de promover equidade no acesso (TORRES *et al.*, 2020).

A política brasileira de acesso universal aos ARVs, por sua vez, constitui um marco na saúde pública global e a manutenção deste programa, que atualmente sustenta o tratamento de centenas de milhares de pessoas e a profilaxia de outras dezenas de milhares, é uma prioridade de Estado. A sustentabilidade econômica do programa de ARVs do SUS é intrinsecamente modulada pelo regime internacional de propriedade intelectual, formalizado pelo Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (TRIPS) da Organização Mundial do Comércio, que estabelece padrões mínimos de proteção patentária, exigindo dos países signatários a concessão de um monopólio de mercado de no mínimo 20 anos para produtos farmacêuticos. Este regime, confere às empresas farmacêuticas detentoras de patentes um significativo poder de mercado, possibilitando a adoção de estratégias de precificação monopolista — nas quais os preços são determinados com base na disposição do mercado em pagar, e não nos custos reais de produção (CHAVES *et al.*, 2015). Além disso, a estratégia brasileira para contrabalancear o poder do monopólio patentário se baseia em uma combinação de negociação centralizada e no uso estratégico das salvaguardas de saúde pública previstas no próprio Acordo TRIPS (GRANGEIRO *et al.*, 2012).

O principal mecanismo de negociação utilizado é o poder de compra centralizado do Estado. Ao assegurar a aquisição de grandes volumes de medicamentos, o Ministério da Saúde exerce influência significativa nas negociações, obtendo reduções expressivas nos preços praticados pelas indústrias farmacêuticas, que veem no Brasil um dos maiores e mais estratégicos mercados de saúde pública do mundo (BRASIL, 2023). Entretanto, diante da inviabilidade de negociação ou da prática de preços que ameacem a sustentabilidade do acesso universal, o Brasil dispõe do instrumento do licenciamento compulsório. Este mecanismo, previsto em âmbito internacional pelo Acordo TRIPS da Organização Mundial do Comércio, está regulamentado na legislação brasileira principalmente pela Lei da Propriedade Industrial (Lei nº 9.279/1996). Especificamente, o Artigo 71 desta lei, regulamentado pelo Decreto nº 3.201/1999, autoriza o Poder Executivo a conceder uma licença compulsória em casos de interesse público ou emergência nacional. Essa prerrogativa permite que o governo autorize a produção local ou a importação de versões genéricas de medicamentos patenteados, mesmo

sem o consentimento do titular da patente, visando garantir o acesso da população a tratamentos essenciais.

Diante da ameaça à continuidade do tratamento e com base no princípio do interesse público, o governo brasileiro, por meio do Decreto Presencial nº 6.108, de 4 de maio de 2007, formalizou a primeira licença compulsória de uma patente farmacêutica em sua história, garantindo o acesso ao efavirenz a um custo sustentável (BRASIL, 2007; RODRIGUES; SOLER, 2009). Esse marco não apenas reafirmou o compromisso do Estado com o acesso universal à saúde, mas também evidenciou a importância de estratégias regulatórias para viabilizar terapias inovadoras no contexto do SUS.

A evolução da terapia e prevenção do HIV é impulsionada por uma busca incessante por regimes mais convenientes, seguros e eficazes, especialmente para superar os desafios da adesão e da resistência viral (PARIKH *et al.*, 2022). O CAB-LA, primeiro ARV injetável aprovado para a PrEP (LANDOVITZ *et al.*, 2022), representa uma terapia inovadora. Embora já tenha sido aprovado pela ANVISA (BRASIL, 2023), o medicamento ainda não está disponível no SUS, uma vez que a aprovação não implica automaticamente em sua incorporação ao SUS.

Em dezembro de 2023, a CONITEC emitiu um relatório de recomendação inicial desfavorável à incorporação do CAB-LA. A análise da comissão reconheceu a eficácia e a segurança do medicamento, mas a recomendação negativa foi baseada primariamente em incertezas econômicas (CONITEC, 2023). Essa decisão, sustentada por parâmetros de custo-efetividade, evidencia o peso dos critérios econômicos nas deliberações da comissão, o que se torna ainda mais claro quando contrastado com a recomendação final favorável à incorporação do fostemsavir 600 mg, emitida pela mesma CONITEC em fevereiro de 2023.

Apesar dos avanços, persistem desafios importantes, como a centralização da oferta em grandes centros urbanos, a necessidade de combater o estigma e a desinformação, e a baixa procura pela PrEP entre populações vulneráveis, como mulheres cisgênero e jovens (HOAGLAND *et al.*, 2017).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão narrativa sobre a PrEP e PEP ao Vírus da Imunodeficiência Humana.

3.2 Objetivos Específicos

- a) Descrever os aspectos farmacológicos dos medicamentos antiretrovirais: farmacocinética; farmacodinâmica e alvos moleculares;
- b) Descrever as reações adversas sobre o uso da PrEP e PEP;
- c) Descrever a situação da incorporação da PrEP e PEP no Brasil;
- d) Descrever as perspectivas da manutenção dos esquemas dos medicamentos ARV no SUS.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado uma revisão narrativa, abrangendo o problema da epidemia do HIV mundialmente e suas formas de transmissão e prevenção, com ênfase na PrEP e na PEP. Foram investigadas as principais reações adversas e os aspectos farmacológicos da terapia antirretroviral (ARV). Como fontes para a realização deste trabalho, foram utilizados periódicos científicos nacionais e internacionais, anais de conferências nacionais e internacionais, teses e dissertações, publicados no período entre janeiro de 2000 e dezembro de 2024, nas seguintes plataformas: PubMed, SciELO, Scopus e Biblioteca Virtual em Saúde.

Os termos em inglês e suas combinações, utilizados primariamente na base PubMed, incluíram: (1) Pre-Exposure Prophylaxis; (2) Post-Exposure Prophylaxis; (3) HIV; (4) Anti-Retroviral Agents; (5) Pharmacokinetics; (6) Pharmacodynamics; (7) Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; (8) Medication Adherence; (9) Public Health; e (10) Brazil. Para tal, foram utilizados a seguinte expressão booleana ("Pre-Exposure Prophylaxis" OR "Post-Exposure Prophylaxis") AND "HIV" AND "Brazil" AND ("Anti-Retroviral Agents" OR "Pharmacokinetics" OR "Pharmacodynamics" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Medication Adherence" OR "Public Health")

Para as buscas nas bases de dados em língua portuguesa (BVS, SciELO), foram utilizados os descritores correspondentes: (1) Profilaxia Pré-Exposição; (2) Profilaxia Pós-Exposição; (3) HIV; (4) Antirretrovirais; (5) Farmacocinética; (6) Farmacodinâmica; (7) Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; (8) Cooperação e Adesão ao Tratamento; (9) Saúde Pública; e (10) Brasil. Para tal, foram utilizados a seguinte expressão booleana ("Profilaxia Pré-Exposição" OR "PrEP" OR "Profilaxia Pós-Exposição" OR "PEP") AND "HIV" AND "Brasil" AND ("Antirretrovirais" OR "Farmacocinética" OR "Farmacodinâmica" OR "Efeitos Colaterais" OR "Reações Adversas" OR "Adesão ao Tratamento" OR "Saúde Pública"). Serão consultadas fontes nos idiomas português, inglês e espanhol. Além disso, será utilizado o domínio da Universidade Federal de Ouro Preto para livre acesso as plataformas online que permitam o uso do referido domínio.

Foram adotados como critérios de inclusão: artigos completos disponíveis, bem como casos clínicos publicados no período de 2000 a dezembro de 2024, nos idiomas português, inglês e espanhol, que abordassem os aspectos farmacológicos (farmacocinética,

farmacodinâmica), clínicos (eventos adversos, adesão) e de saúde pública (implementação, políticas) da PrEP e da PEP. Foram excluídos: artigos de opinião, editoriais, cartas ao editor, resumos de congressos e estudos cujo escopo não se alinhasse aos objetivos desta revisão.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Análise dos Aspectos Farmacológicos dos ARVs

A terapia antirretroviral configura-se como uma das mais notáveis conquistas da medicina contemporânea, tendo redefinido o curso clínico da infecção pelo HIV ao transformá-la de uma condição fatal para uma enfermidade crônica passível de manejo prolongado e eficaz. A revisão dos aspectos farmacológicos dos ARVs evidencia uma trajetória científica robusta, marcada pela transição de moléculas com perfis de toxicidade significativos para regimes terapêuticos mais potentes, com elevada barreira genética à resistência, melhor tolerabilidade e menor complexidade posológica. Essa evolução não apenas revolucionou o tratamento da infecção pelo HIV, mas também estabeleceu as bases farmacológicas que sustentam a efetividade de estratégias profiláticas como a PrEP e a PEP.

A transformação da infecção pelo HIV em uma condição crônica manejável deve-se, em grande parte, ao desenvolvimento de fármacos capazes de interferir em alvos moleculares distintos e essenciais ao ciclo de vida viral. Esse ciclo é composto por múltiplas etapas, que vão desde a entrada do vírus na célula hospedeira até a montagem e maturação de novos vírions. A experiência acumulada ao longo das últimas décadas evidencia que a diversidade de alvos terapêuticos como a transcriptase reversa, a integrase, a protease e os correceptores de entrada, constituem o principal pilar do sucesso terapêutico no controle da infecção pelo HIV.

Os ITRNs representam a classe mais antiga e ainda constituem a espinha dorsal da terapia antirretroviral. Seu alvo é a enzima transcriptase reversa, essencial para que o HIV converta seu genoma de RNA em DNA pró-viral. Atuando como pró-fármacos, os ITRNs requerem fosforilação intracelular para se tornarem farmacologicamente ativos. Uma vez ativados, exercem sua ação por meio de um duplo mecanismo: competem com os desoxinucleotídeos endógenos pelo sítio ativo da enzima e promovem o término da elongação da cadeia de DNA viral, em razão da ausência do grupo 3'-hidroxila em sua estrutura química (AMBLARD *et al.*, 2022; GOODMAN *et al.*, 2014).

A evolução dos ITRNs reflete uma busca contínua por maior eficácia terapêutica e, sobretudo, por um perfil de segurança aprimorado. O marco inicial dessa trajetória foi a aprovação do AZT, cujo ensaio clínico pivotal, conduzido por Fischl *et al.* (1987), demonstrou pela primeira vez a viabilidade de uma intervenção farmacológica eficaz contra o HIV. No

entanto, outros representantes da primeira geração, como a DDL, apresentavam toxicidades significativas, destacando-se a mielossupressão e a pancreatite, que limitaram seu uso a longo prazo (Lambert *et al.*, 1990). Esses efeitos adversos impulsionaram a substituição progressiva desses fármacos por agentes mais modernos, dotados de maior potência, melhor tolerabilidade e menor toxicidade (Martin *et al.*, 2010).

Os regimes atuais de PrEP e PEP são dominados por ITRNs de nova geração, notavelmente a combinação de dose fixa de TDF e FTC. A farmacocinética desses compostos é ideal para a profilaxia: a FTC possui alta biodisponibilidade e uma longa meia-vida intracelular, enquanto o TDF, um análogo de nucleotídeo, requer menos etapas de ativação. Entretanto, o perfil farmacocinético do TDF é também a base de seus principais efeitos adversos a longo prazo. Sendo eliminado ativamente pelos túbulos renais, sua alta concentração local pode levar à nefrotoxicidade, um risco monitorado em usuários de PrEP (Solomon *et al.*, 2014). Da mesma forma, sua associação com a redução da DMO tem sido consistentemente documentada em estudos clínicos (Havens *et al.*, 2020), reforçando a necessidade de acompanhamento clínico rigoroso.

Os IPs revolucionaram o tratamento da infecção pelo HIV ao permitirem, pela primeira vez, uma supressão viral potente e sustentada. Essa classe de fármacos tem como alvo a protease do HIV, enzima responsável por clivar as poliproteínas virais Gag-Pol em proteínas estruturais e enzimas funcionais. A inibição dessa etapa impede a maturação adequada dos vírions, resultando na liberação de partículas virais imaturas e não infecciosas (Patrick; Potts, 1998). O SQV foi o primeiro representante aprovado dessa classe (Noble; Faulds, 1996).

Entretanto, foi a posterior elucidação dos aspectos farmacocinéticos dos IPs — especialmente quanto ao metabolismo hepático mediado pela isoenzima do citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que confere à classe um elevado potencial de interações medicamentosas — que redefiniu seu papel clínico. Tal característica evidenciou a necessidade de potencialização com o RTV que, em baixas doses, atua como inibidor potente da CYP3A4, aumentando as concentrações plasmáticas e a meia-vida de outros IPs, como o DRV e o ATV (Spagnuolo *et al.*, 2018). Esse mecanismo permite regimes posológicos mais simples e eficazes, além de superar mutações de resistência de baixo nível — um conceito exaustivamente revisado por Hull e Montaner (2011) e Pereira e Vale (2024). Essa compreensão consolidou a eficácia dos IPs no contexto da terapia antirretroviral combinada.

Os INSTIs representam a classe mais moderna e, atualmente, a preferida tanto para o início da TARV quanto para os regimes de PEP. O alvo desses fármacos é a integrase, enzima viral responsável por catalisar a inserção irreversível do DNA pró-viral no genoma da célula hospedeira. Os INSTIs atuam especificamente na etapa de transferência de fita, quelando íons metálicos no sítio ativo da enzima e, assim, impedindo a integração do material genético viral (Hazuda *et al.*, 2009). O RAL, primeiro inibidor da integrase aprovado, demonstrou elevada eficácia virológica, no entanto, sua farmacocinética, que exige administração em duas doses diárias, limitou sua conveniência clínica conforme discutido por Mouscadet e Chertanov (2009) e Shi *et al.* (2003).

A segunda geração de INSTIs, representada por fármacos como o DTG e o BIC, superou essa limitação. Os autores Cottrell *et al.* (2013) e Tsiang *et al.* (2016) analisaram a farmacocinética destes fármacos e elucidaram que possuem uma dose única diária, excelente perfil de tolerabilidade e uma elevada barreira genética à resistência. Por essas características, o DTG consolidou-se como o componente preferencial nos esquemas de PEP no Brasil e em diversos países. A vanguarda dessa classe é representada pelo CAB, formulado como uma nanosuspensão injetável de longa ação. Sua farmacocinética de liberação prolongada permite administrações mensais ou bimestrais, representando uma mudança de paradigma ao eliminar a necessidade de adesão diária, conforme discutido por Trezza *et al.* (2015).

Os inibidores de entrada e fusão atuam nas etapas iniciais do ciclo de vida do HIV, impedindo sua entrada na célula hospedeira. Apesar de sua relevância farmacológica, ocupam um papel de nicho na TARV. O MVC é um antagonista do correceptor CCR5 que, ao se ligar a essa proteína da célula hospedeira, bloqueia a entrada de variantes R5-trópicas do HIV (Dorr *et al.*, 2005). Seu uso clínico requer a realização prévia de um teste de tropismo viral. A T-20, por sua vez, é um inibidor de fusão — um peptídeo sintético que se liga à glicoproteína viral gp41, impedindo as alterações conformacionais necessárias para a fusão entre as membranas viral e celular (Wild *et al.*, 1993; Kilby *et al.*, 1998). Sua aplicação clínica é limitada pela necessidade de administração subcutânea duas vezes ao dia, frequentemente associada a reações no local da injeção.

A análise farmacológica dos antirretrovirais evidencia uma trajetória marcada por avanços científicos notáveis. A transição de fármacos com perfis de toxicidade limitantes para

esquemas de dose única diária, altamente potentes e bem tolerados — especialmente aqueles baseados em combinações de INSTIs e ITRNs — não apenas viabilizou as estratégias de PrEP e PEP, como as consolidou enquanto ferramentas de alto impacto em saúde pública. O contínuo desenvolvimento de formulações de longa ação aponta para um futuro promissor, com potencial de aprimorar significativamente a adesão terapêutica e a eficácia tanto na prevenção quanto no tratamento da infecção pelo HIV.

5.2 Análise dos Efeitos Adversos, Segurança e Tolerabilidade da PrEP

A implementação da PrEP como estratégia de saúde pública representa uma mudança de paradigma, ao propor o uso contínuo de ARVs por indivíduos HIV-negativos. Essa abordagem exige um padrão de segurança e tolerabilidade excepcionalmente elevado, uma vez que se destina à prevenção em pessoas saudáveis, condição na qual o balanço entre benefício e risco deve ser inequivocamente favorável.

A eficácia da PrEP oral, baseada na coformulação de 300 mg de TDF com 200 mg de FTC, é robusta e amplamente documentada. O ensaio clínico seminal iPrEx demonstrou uma redução significativa na aquisição do HIV entre homens que fazem sexo com homens e mulheres trans, especialmente quando a adesão ao regime é mantida (Grant *et al.*, 2010). No entanto, a discussão em torno da segurança da PrEP ultrapassa os limites da eficácia, incorporando a avaliação de eventos adversos agudos e, de forma ainda mais crítica, os possíveis efeitos associados ao uso prolongado.

Os eventos adversos iniciais associados ao uso da PrEP são relativamente comuns, embora geralmente autolimitados e de intensidade leve a moderada. Frequentemente referidos como “Síndrome de início da PrEP”, esses efeitos ocorrem tipicamente nas primeiras semanas de uso e incluem, predominantemente, sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, flatulência, além de cefaleia e tontura. Conforme relatado por Liu *et al.* (2016) e corroborado pelas diretrizes do Grupo de Estudo do SIDA-SEIMC (2023), esses sintomas tendem a desaparecer espontaneamente com a continuidade do uso. O manejo adequado desse desconforto inicial, mediante orientação clara e suporte ao usuário, é fundamental para a manutenção da adesão durante as primeiras semanas, período crítico para o estabelecimento de uma rotina eficaz de profilaxia.

Em contraste com os efeitos transitórios, a avaliação da segurança a longo prazo da PrEP concentra-se em dois órgãos-alvo principais, ambos relacionados ao TDF: os rins, com o risco de nefrotoxicidade e o tecido ósseo com risco para a DMO. Em relação à nefrotoxicidade, a principal preocupação associada ao uso prolongado do TDF é a possibilidade de disfunção renal. O mecanismo envolvido está diretamente relacionado à farmacocinética do fármaco, que é eliminado por secreção ativa nos túbulos proximais renais. Essa elevada concentração tubular pode induzir estresse mitocondrial, resultando em lesão tubular proximal (tubulopatia), manifestada clinicamente como redução progressiva da TFG.

Estudos iniciais já identificavam esse risco em pacientes vivendo com HIV (Izzedine *et al.*, 2004), e evidências subsequentes com os autores Solomon *et al.* (2014), focadas especificamente em indivíduos HIV-negativos em uso profilático, confirmaram a associação entre o uso de TDF/FTC e reduções discretas, porém estatisticamente significativas, na função renal. Embora o risco absoluto de lesão renal grave seja baixo, a possibilidade de evolução para síndromes mais complexas, como a Síndrome de Fanconi, justifica a adoção de estratégias de vigilância laboratorial rigorosa (Campbell *et al.*, 2024). Por esse motivo, diretrizes da OMS e de outras agências internacionais contraindicam o início da PrEP com TDF em indivíduos com TFG basal inferior a 60 mL/min e recomendam o monitoramento periódico da função renal ao longo do uso (OMS, 2022).

A integridade óssea também representa um ponto crítico na análise da segurança do TDF. Estudos consistentes, como o de Gallant *et al.* (2004), demonstraram que o início da terapia com TDF está associado a uma leve, porém mensurável, perda de DMO, particularmente em locais como o quadril e a coluna lombar. Tal preocupação é ainda mais relevante em populações jovens, como adolescentes, cujo pico de massa óssea ainda não foi atingido. Nesse contexto, o estudo de Havens *et al.* (2020) foi determinante ao evidenciar que, embora ocorra redução da DMO durante o uso da PrEP em adolescentes, essa perda tende a ser majoritariamente reversível após a descontinuação do fármaco. Esse achado contribui para mitigar preocupações, mas não elimina a necessidade de uma avaliação individualizada do risco ósseo, considerando histórico pessoal de fraturas, comorbidades e outros fatores predisponentes à osteoporose.

A avaliação de segurança da PrEP transcende a população geral, exigindo análises específicas para grupos com vulnerabilidades particulares. Durante a gestação e a lactação,

períodos em que o risco de aquisição do HIV pode aumentar, a segurança da PrEP é primordial. O TDF e a FTC são classificados como categoria B na gravidez pelo FDA, com um vasto corpo de dados do Antiretroviral Pregnancy Registry não mostrando evidências de teratogenicidade. Além disso, estudos como o de Mofenson (2017) indicam que a exposição fetal e neonatal via placenta e leite materno é segura, sem impactos adversos significativos no crescimento ou desenvolvimento infantil.

Para pacientes com comorbidades, como DM, a análise de risco deve ser ainda mais criteriosa. A nefropatia diabética já representa uma vulnerabilidade renal preexistente. A introdução de um fármaco com potencial nefrotóxico conhecido, como o TDF, pode criar um efeito sinérgico ou aditivo, aumentando o risco de declínio da função renal. Nesses casos, a decisão de iniciar a PrEP deve ser individualizada, associada a um controle glicêmico rigoroso e a um monitoramento da função renal mais frequente do que o recomendado para a população geral, reforçando o princípio da farmacovigilância ativa (Solomon *et al.*, 2014).

Em resumo, as evidências científicas mostram que a PrEP oral com TDF/FTC é, em geral, uma estratégia segura e bem tolerada pela maioria das pessoas. Embora existam riscos associados ao uso prolongado, eles são pouco frequentes e, quando o acompanhamento é feito de forma adequada, podem ser identificados e controlados com eficiência. A segurança da PrEP não está na ausência total de efeitos colaterais, mas na capacidade do sistema de saúde de acompanhar de perto quem a utiliza, oferecendo suporte e realizando os exames necessários. Assim, é possível garantir que os benefícios na prevenção do HIV sejam muito maiores do que os possíveis efeitos adversos.

5.3 Análise dos Efeitos Adversos, Segurança e Tolerabilidade da PEP

A PEP é uma intervenção de emergência essencial na prevenção do HIV, baseada no uso de antirretrovirais por um curso fixo de 28 dias após uma possível exposição ao vírus. Sua eficácia depende diretamente de dois fatores críticos: o início precoce do tratamento — idealmente nas primeiras duas horas e, no máximo, em até 72 horas — e a adesão rigorosa ao regime durante todo o período recomendado (OMS, 2014).

Diferentemente da PrEP, cuja segurança está relacionada ao monitoramento de longo prazo e à prevenção de efeitos cumulativos, a PEP impõe um desafio distinto: a necessidade de

decisões rápidas e tolerabilidade imediata. O início repentino de um regime potente com três antirretrovirais, muitas vezes em um contexto de alta carga emocional, torna esse momento particularmente delicado para o indivíduo. Nesse cenário, os efeitos adversos mais comuns, especialmente os gastrointestinais e neuropsiquiátricos representam uma barreira significativa, podendo comprometer a conclusão do tratamento e, consequentemente, sua eficácia.

Inicialmente consolidada como uma estratégia para profissionais de saúde após exposições ocupacionais (Gerberding, 1995), a PEP foi posteriormente estendida para exposições não ocupacionais, como as sexuais, conforme diretrizes do CDC (Smith *et al.*, 2005; Tanner *et al.*, 2025). Essa expansão para a população geral tornou a discussão sobre tolerabilidade ainda mais central.

O esquema preferencial de PEP atualmente adotado no Brasil, alinhado com diversas diretrizes internacionais, combina TDF/3TC em dose fixa com DTG 50 mg uma vez ao dia (Brasil, 2024). Trata-se de uma combinação altamente eficaz, que representa um avanço importante em relação aos esquemas anteriores menos potentes e mais difíceis de tolerar. No entanto, como qualquer intervenção medicamentosa, esse regime não está livre de efeitos adversos.

Muitos pacientes relatam desconfortos gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia, que embora esperados, podem impactar o dia a dia nas primeiras semanas. Ainda assim, o maior obstáculo à adesão está relacionado aos efeitos colaterais neuropsiquiátricos associados ao uso do DTG. Sintomas como insônia, dores de cabeça, tontura, sonhos intensos e, em casos mais raros, ansiedade ou humor deprimido, podem surgir e interferir na qualidade de vida durante o tratamento.

Um estudo marcante conduzido por Hoffmann *et al.* (2017) revelou que esses efeitos eram uma das principais causas de abandono do tratamento, especialmente entre mulheres e pessoas mais velhas. Isso evidencia um dos maiores desafios da PEP moderna: não apenas prescrever um esquema eficaz, mas oferecer suporte ativo para que o paciente consiga concluir os 28 dias do tratamento, uma meta simples no papel, mas que exige atenção, empatia e acompanhamento clínico sensível às particularidades de cada indivíduo.

A possibilidade de substituir o DTG por RAL em casos específicos demonstra a maturidade e sensibilidade da política de PEP frente à diversidade de perfis clínicos. Apesar de exigir duas tomadas diárias, o que pode representar um desafio de adesão para algumas pessoas, o RAL se destaca por causar menos efeitos neuropsiquiátricos, sendo uma alternativa valiosa para quem já vive com transtornos mentais ou apresenta intolerância ao DTG (Gotuzzo *et al.*, 2012). A existência desses chamados "esquemas de exceção" reforça uma verdade simples, mas fundamental: a melhor PEP é aquela que o paciente consegue levar até o fim. Por isso, a escolha do esquema não deve se limitar apenas à comparação entre eficácias em estudos clínicos, mas levar em conta as necessidades, limites e preferências de quem vai de fato tomar o medicamento. Ter um portfólio de opções não é apenas uma questão técnica, mas uma estratégia de cuidado centrado na pessoa, que amplia as chances reais de sucesso da profilaxia.

A segurança da PEP também deve ser avaliada em populações especiais. Em gestantes e lactantes, o manejo da PEP é crucial para prevenir a infecção materna e um potencial transmissão vertical. O esquema preferencial baseado em DTG é considerado seguro, não havendo necessidade de modificação do regime padrão (Mofenson, 2017). A preocupação histórica sobre uma possível associação entre o uso de DTG no período periconcepcional e defeitos do tubo neural foi amplamente afastada por dados mais recentes e robustos, como os analisados por Rimawi *et al.* (2017). Na população pediátrica, os regimes são adaptados, mas estudos demonstram que, mesmo com a ocorrência de efeitos adversos, as taxas de conclusão do tratamento de 28 dias são geralmente altas, ressaltando a viabilidade e importância da intervenção neste grupo.

A PEP constitui uma intervenção farmacológica tempo-sensível, cujo sucesso não se define apenas pela potência intrínseca dos antirretrovirais, mas pela capacidade do paciente de manter a adesão ininterrupta ao longo do curso de 28 dias. Nesse contexto, o regime preferencial baseado em DTG, apesar de sua robusta eficácia virológica, impõe um desafio clínico significativo devido ao seu conhecido perfil de eventos adversos neuropsiquiátricos. Tais eventos representam a principal barreira à tolerabilidade e são preditores importantes da não completude do tratamento, comprometendo diretamente o êxito da profilaxia.

A existência de esquemas alternativos bem estabelecidos transcende, portanto, a condição de mera opção técnica, posicionando-se como um pilar fundamental para a individualização da terapia. A capacidade de substituir um componente intolerado permite ao

clínico mitigar a toxicidade aguda, otimizar a experiência do paciente e, de forma crucial, maximizar a probabilidade de adesão completa ao regime. Em última análise, é essa completude terapêutica que se correlaciona diretamente com a efetividade da intervenção e o sucesso em prevenir a soroconversão.

5.4 Análise da Incorporação da PrEP e PEP no SUS

O Brasil possui um histórico de liderança global nas políticas de enfrentamento à epidemia de HIV/AIDS, fundamentado na capacidade do SUS de garantir acesso universal ao diagnóstico, tratamento e prevenção. A incorporação da PEP e, mais recentemente, da PREP representa a evolução natural dessa política, consolidando a transição de um modelo centrado exclusivamente no tratamento para uma abordagem integral de Prevenção Combinada.

A incorporação da PrEP e da PEP é a continuação lógica de uma política de saúde pública robusta, alicerçada na garantia constitucional do direito à saúde (Brasil, 1988) e no marco da Lei nº 9.313 de 1996, que estabeleceu o acesso universal e gratuito à TARV. Esta política, reconhecida internacionalmente, representa um investimento financeiro massivo e sustentado por décadas. O orçamento do Ministério da Saúde destinado à aquisição e distribuição de ARVs é um dos mais significativos da pasta, refletindo uma decisão política de priorizar a resposta à epidemia. Foi essa estrutura de financiamento e a infraestrutura logística consolidada que permitiram a absorção de novas tecnologias de prevenção sem a necessidade de criar um sistema do zero. A trajetória da PEP, de um protocolo de nicho para acidentes ocupacionais (Cardo *et al.*, 1997) a uma ferramenta de prevenção amplamente disponível em serviços de urgência, ilustra a capacidade do sistema de expandir e descentralizar o cuidado quando há investimento e vontade política.

A incorporação da PrEP, oficializada em 2017, representou um marco mais complexo e transformador. Ela exigiu não apenas a aquisição e distribuição de medicamentos, mas também uma reestruturação do cuidado preventivo. Conforme apontado por Zucchi *et al.* (2018), a transição "da evidência à ação" envolveu desafios multifacetados: a capacitação de profissionais de saúde para um novo tipo de consulta (o aconselhamento sobre prevenção para pessoas soronegativas), a descentralização dos serviços para além dos centros de referência, o combate ao estigma associado ao uso da profilaxia e, fundamentalmente, o desenvolvimento de estratégias para alcançar as populações-chave com maior vulnerabilidade (HSH, pessoas trans

e trabalhadores(as) do sexo). A implementação bem-sucedida, embora ainda em expansão, demonstra a capacidade do SUS de absorver inovações biomédicas e integrá-las ao cuidado contínuo.

Pesquisas realizadas no contexto brasileiro, como as de Silva *et al.* (2023) e Santos *et al.* (2022), mostram que a adesão à PrEP e a forma como ela é percebida vão muito além do ato de tomar um comprimido diariamente. Aspectos como o suporte social, o diálogo entre pares e o reconhecimento da PrEP como uma ferramenta de autonomia, autocuidado e qualidade de vida desempenham um papel central no engajamento com a profilaxia. Esses achados reforçam a importância de que sua oferta no SUS seja acompanhada não apenas pela disponibilidade dos medicamentos, mas também por estratégias contínuas de apoio comportamental e mudanças estruturais que promovam um ambiente favorável à prevenção.

Somado a isso, o custo de fornecer PrEP a populações em situação de alta vulnerabilidade é significativamente inferior ao custo vitalício do tratamento de uma nova infecção por HIV (Luz *et al.*, 2014), o que consolidou a profilaxia como uma estratégia não apenas de saúde pública, mas também de sustentabilidade econômica. Nesse sentido, a prevenção passou a ser vista como um investimento inteligente e necessário, justificando a alocação de recursos e fortalecendo a política pública contra discursos que a questionam sob uma ótica meramente fiscal.

A sustentabilidade e a expansão da PrEP e da PEP no SUS enfrentam um duplo desafio: incorporar inovações tecnológicas de alto custo e, ao mesmo tempo, garantir a equidade no acesso, um princípio fundamental do SUS. A principal perspectiva de evolução é a introdução de ARVs de longa ação, como o CAB-LA. Conforme discutido por Grangeiro *et al.* (2023), o CAB-LA tem o potencial de revolucionar a prevenção ao eliminar a barreira da adesão diária. No entanto, sua incorporação impõe um dilema farmacoeconômico.

O estudo de Paranhos *et al.* (2023) sobre os custos de implementação do CAB-LA no Brasil é claro: seu preço elevado é uma barreira monumental. O investimento necessário para disponibilizar a PrEP injetável em larga escala competiria diretamente com outras áreas prioritárias da saúde, exigindo um aumento substancial no orçamento destinado ao HIV/AIDS. A decisão de incorporar essa tecnologia dependerá da negociação de preços, uma vez que a capacidade do Ministério da Saúde de negociar valores com a indústria farmacêutica será

crucial, além de análises de custo-efetividade, pois será preciso identificar, com precisão, as populações para as quais o alto custo da PrEP injetável é justificado por um ganho significativo em adesão e prevenção de novas infecções.

Por outro lado, o estigma que ainda cerca o HIV e a sexualidade permanecem como uma das maiores barreiras para a efetividade da PrEP. O receio de ser julgado por profissionais de saúde, a ausência de privacidade nos serviços e a persistência de narrativas que associam o uso da PrEP à promiscuidade afastam muitas pessoas da profilaxia. Nesse contexto, garantir o acesso equitativo vai além da simples distribuição de medicamentos: trata-se de promover um ambiente acolhedor, ético e livre de preconceitos. Isso exige um esforço contínuo na capacitação de profissionais de saúde, no fortalecimento de campanhas educativas que desmistifiquem a PrEP e a PEP e na valorização de estratégias de base comunitária, especialmente voltadas àquelas populações que historicamente têm sido invisibilizadas ou marginalizadas pelos serviços tradicionais.

Por fim, o Brasil demonstrou sucesso na incorporação da PrEP e da PEP, sustentado por um investimento público contínuo. No entanto, a manutenção e expansão dessa política exigem mais do que recursos financeiros; demandam um combate incessante ao preconceito e um planejamento estratégico que coloque a equidade no centro das decisões. A perspectiva da PrEP injetável é promissora, mas seu verdadeiro sucesso no contexto do SUS não será medido apenas por sua eficácia farmacológica e sim por sua capacidade de alcançar, sem distinção, todos os brasileiros que dela necessitam.

5.5 Análise das Perspectivas de Manutenção dos Esquemas dos Medicamentos ARV no SUS

A sustentabilidade do programa de ARVs é, fundamentalmente, uma questão de poder de mercado. O Acordo TRIPS da Organização Mundial do Comércio, ao instituir um monopólio de mercado de 20 anos para medicamentos patenteados, confere um poder de precificação quase absoluto à indústria farmacêutica (Chaves *et al.*, 2015). A estratégia do Brasil para contrabalancear essa dinâmica não é passiva, mas sim uma combinação de força de negociação e instrumentos legais.

Um dos maiores trunfos do Brasil na luta contra o HIV está no seu poder de compra centralizado. Ao representar um dos maiores sistemas públicos de saúde do mundo, o Ministério da Saúde consegue negociar valores significativamente mais baixos do que aqueles praticados em mercados menores (Grangeiro *et al.*, 2012). Contudo, talvez a arma mais estratégica do país seja o uso inteligente da prerrogativa do licenciamento compulsório. O emblemático caso do efavirenz, em 2007, demonstrou que, muitas vezes, a simples possibilidade de quebra de patente, quando real e juridicamente embasada, já é suficiente para pressionar as indústrias farmacêuticas a reverem seus preços (Rodrigues; Soler, 2009).

Essa combinação de negociação diplomática com firmeza política não apenas garantiu o acesso a medicamentos essenciais, mas também assegurou a viabilidade financeira do programa brasileiro de HIV ao longo dos anos. Além disso, a decisão da recomendação inicial desfavorável da CONITEC para a incorporação do CAB-LA no SUS é um caso emblemático (CONITEC, 2023). A análise do referencial revela que a comissão não questionou a eficácia ou a segurança do medicamento, já comprovadas em estudos como o HPTN 083 (Landovitz *et al.*, 2021). A barreira foi puramente econômica, baseada em modelos de custo-efetividade que, no preço inicial proposto, não justificavam a substituição de uma tecnologia já eficaz e de menor custo.

A estratégia das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs) representa hoje a principal aposta do Brasil para mitigar a dependência externa e consolidar sua soberania sanitária na resposta ao HIV/Aids. Mais do que simplesmente viabilizar a produção nacional de ARVs genéricos, as PDPs têm como objetivo central a transferência efetiva de tecnologia, permitindo que o país avance na produção de medicamentos mais recentes, como o dolutegravir e o tenofovir alafenamida. O futuro da manutenção dos esquemas terapêuticos no SUS está, portanto, diretamente ligado ao êxito dessas parcerias. Sem a internalização plena da cadeia produtiva, o programa continuará exposto a choques econômicos internacionais e à instabilidade dos preços globais, o que compromete a sustentabilidade a longo prazo da política de acesso universal aos ARVs.

As perspectivas de manutenção dos esquemas terapêuticos no SUS estão diretamente vinculadas a três fatores críticos relacionados à estratégia das PDPs: velocidade da transferência de tecnologia — uma vez que a morosidade burocrática e o tempo necessário para que as PDPs se tornem plenamente operacionais e alcancem escala produtiva podem não acompanhar a

dinâmica das demandas do SUS, gerando janelas de vulnerabilidade no abastecimento; qualidade e capacidade produtiva — os laboratórios públicos brasileiros devem demonstrar competência técnica e capacidade produtiva compatíveis com padrões internacionais de qualidade, assegurando a autossuficiência sem comprometer a segurança e a eficácia dos tratamentos ofertados; e vontade política — por serem iniciativas de longo prazo, as PDPs exigem continuidade que transcenda ciclos de governo.

A sustentabilidade dessas parcerias depende de um compromisso político duradouro com o investimento em ciência, tecnologia e fortalecimento da indústria farmacêutica nacional como um eixo estratégico de soberania sanitária. Sem esse comprometimento, o país seguirá vulnerável às oscilações do mercado internacional, comprometendo a estabilidade financeira e operacional da política de acesso universal aos ARVs. Além disso, a manutenção dos esquemas não se resume apenas à disponibilidade de verba ou à produção nacional; ela se materializa na entrega ininterrupta do medicamento ao paciente. A complexa cadeia logística do SUS, que deve alcançar mais de 5.500 municípios, é um desafio operacional contínuo.

Por fim, a maior ameaça à sustentabilidade do programa reside não na esfera econômica, mas na persistência de barreiras estruturais de acesso. A disponibilidade do medicamento representa apenas a etapa final de uma complexa cascata de prevenção e cuidado. A eficácia de políticas como a PrEP é limitada por determinantes sociais que afetam o engajamento do indivíduo com o serviço de saúde, incluindo a percepção de risco, o estigma associado ao HIV e à sexualidade, e a qualidade do acolhimento profissional (Hoagland *et al.*, 2017).

6 CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que a PrEP e a PEP são ferramentas de alto impacto, cuja efetividade em nível populacional depende da sinergia entre o avanço científico, a prática clínica qualificada e uma política pública robusta e resiliente. O futuro da prevenção ao HIV no Brasil será determinado não apenas pela descoberta de novos fármacos, mas, sobretudo, pela capacidade do SUS de garantir que essas inovações cheguem de forma equitativa, contínua e sustentável a todos que delas necessitam.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão bibliográfica demonstrou que a PrEP e a PEP representam a vanguarda da prevenção ao HIV, consolidando uma mudança de paradigma na resposta à epidemia, que migra de um foco exclusivo no tratamento para uma abordagem integral de prevenção combinada. A análise farmacológica dos ARVs revelou a base científica sólida que sustenta essas estratégias: um arsenal terapêutico diversificado, com múltiplos alvos moleculares, que evoluiu de fármacos com toxicidade limitante para regimes de alta potência, elevada barreira genética e maior conveniência, como os baseados em inibidores de integrase.

A eficácia da PrEP e da PEP, no entanto, transcende os aspectos farmacológicos, exigindo uma gestão clínica criteriosa da segurança e da tolerabilidade. A PrEP, especialmente no regime oral com TDF/FTC, requer monitoramento contínuo dos riscos renais e da DMO a longo prazo. Já o sucesso da PEP está intrinsecamente ligado ao manejo dos efeitos adversos agudos, sobretudo os neuropsiquiátricos associados ao DTG, que podem comprometer a adesão ao tratamento de 28 dias. A existência de esquemas alternativos e de diferentes modalidades posológicas, como a PrEP diária e sob demanda, é fundamental para a individualização do cuidado e para maximizar a efetividade dessas estratégias no mundo real.

No contexto brasileiro, a incorporação da PrEP e da PEP pelo SUS reflete o compromisso histórico do país com o acesso universal e equitativo à saúde. Contudo, a sustentabilidade dessa política enfrenta desafios estruturais consideráveis. A manutenção dos esquemas de ARVs envolve uma equação complexa: a negociação de preços de medicamentos inovadores de alto custo, como o CAB injetável; o fortalecimento da produção nacional por meio das PDPs, como estratégia de soberania sanitária; e a superação contínua de barreiras sociais, como o estigma e a desinformação.

REFERÊNCIAS

- AARNOUTSE, R.; DROSTE, J.; OOSTERHOUT, J.; KOOPMANS, P.; POPESCU, M.; REISS, P. *et al.* Pharmacokinetics, food intake requirements and tolerability of once-daily combinations of nelfinavir and low-dose ritonavir in healthy volunteers. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 55, n. 2, p. 115–125, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.01756.x>.
- AMBLARD, F. *et al.* HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [S.l.], v. 240, p. 114554, 2022. ISSN 0223-5234. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114554>.
- AMBROSIONI, J.; PETIT, E.; LIEGEON, G.; LAGUNO, M.; MIRÓ J. M. Primary HIV-1 infection in users of pre-exposure prophylaxis. **Lancet HIV**. 2021 Mar;8(3):e166-e174. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30271-X. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33316212.
- ANAND, T. *et al.* A novel Online-to-Offline (O2O) model for pre-exposure prophylaxis and HIV testing scale up. **Journal of the International AIDS Society**, v. 20,1 (2017): 21326. doi:10.7448/IAS.20.1.21326
- ANTIRETROVIRAL PREGNANCY REGISTRY STEERING COMMITTEE. **Antiretroviral Pregnancy Registry interim report for 1 January 1989 through 31 January 2025**. Morrisville, NC: Registry Coordinating Center, 2025. Disponível em: https://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf.
- ARTS, E. J.; HAZUDA, D. J. HIV-1 antiretroviral drug therapy. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 2, n. 4, p. a007161, abr. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007161>.
- BAETEN, J. M.; DONNELL, D.; NDASE, P. *et al.* Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. **The New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 5, p. 399–410, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1108524.
- BARDSLEY-ELLIOT, A.; PLOSKER, G. L. Nelfinavir. **Drugs**, v. 59, p. 581–620 (2000). <https://doi.org/10.2165/00003495-200059030-00014>
- BLUMENTHAL, R.; DURELL, S.; VIARD, M. HIV entry and envelope glycoprotein-mediated fusion. **J Biol Chem**. 2012 Nov 30;287(49):40841-9. doi: 10.1074/jbc.R112.406272. Epub 2012 Oct 5. PMID: 23043104; PMCID: PMC3510787.
- BOUR, S.; GELEZIUNAS, R.; WAINBERG, M. A. The human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) CD4 receptor and its central role in promotion of HIV-1 infection. **Microbiological Reviews**, v. 59, n. 1, p. 63–93, 1995. DOI: <https://doi.org/10.1128/mr.59.1.63-93.1995>.
- BRASIL. **Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996**. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 15 maio 1996.
- BRISTOL-MYERS, S. **Reyataz (atazanavir) prescribing information**. Revisado em 2023. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb. Disponível em: https://packageinserts.bms.com/pi/pi_reyataz.pdf.

BRODER, S. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic. **Antiviral Research**, v. 85, n. 1, p. 1–18, 2010. DOI: 10.1016/j.antiviral.2009.10.002.

BROWN, T. T.; MOSER, C.; CURRIER, J. S. *et al.* Changes in bone mineral density after initiation of antiretroviral treatment with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine plus atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, or raltegravir. **Journal of Infectious Diseases**, v. 212, n. 8, p. 1241–1249, 2015. DOI: 10.1093/infdis/jiv194. [Publicada errata em Journal of Infectious Diseases, 2020, v. 221, n. 12, p. 2083–2084. DOI: 10.1093/infdis/jiaa027.]

CAHN, P.; VILLACIAN, J.; LAZZARIN, A. *et al.* Ritonavir-boosted tipranavir demonstrates superior efficacy to ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients: 24-week results of the RESIST-2 trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 43, n. 10, p. 1347–1356, 2006. DOI: 10.1086/508352.

CALCAGNO, A.; DI PERRI, G.; BONORA, S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiretrovirals in the central nervous system. **Clin Pharmacokinet.** 2014 Oct; n. 53(10):891-906. doi: 10.1007/s40262-014-0171-0. PMID: 25200312.

RABEIRO MARTINEZ, C. L. *et al.* Abacavir: una revisión actualizada sobre sus propiedades y aplicaciones. **Rev Cubana Farm**, Ciudad de la Habana, v. 49, n. 4, dic. 2015
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152015000400015&lng=es&nrm=iso.

DEAN, L. Terapia com Abacavir e Genótipo HLA-B*57:01. 1º de setembro de 2015 [Atualizado em 21 de abril de 2025]. Em: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M *et al.*, editores. Resumos de Genética Médica [Internet]. Bethesda (MD): Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia (EUA); 2012-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315783/>

CAMPBELL, L.; BARBINI, B.; CROMARTY, B. *et al.* Safety of tenofovir alafenamide in people with HIV who experienced proximal renal tubulopathy on tenofovir disoproxil. **AIDS**, v. 38, n. 9, p. 1442–1445, 2024. DOI: 10.1097/QAD.0000000000003916.

CHAVES, G. C. *et al.* Strategies for price reduction of HIV medicines under a monopoly situation in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 49, n. 0, 2015.

CHOU, R.; EVANS, C.; HOVERMAN, A. *et al.* Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. **JAMA**. 2019;321(22):2214-2230. doi:10.1001/jama.2019.2591

COTTRELL, M. L.; HADZIC, T.; KASHUBA, A. D. M. Perfil clínico farmacocinético, farmacodinâmico e de interação medicamentosa do inibidor da integrase dolutegravir. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 52, p. 981–994, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0093-2>

DALGLEISH, A. G.; BEVERLEY, P. C.; CLAPHAM, P. R.; CRAWFORD, D. H.; GREAVES, M. F.; WEISS, R. A. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the

receptor for the AIDS retrovirus. **Nature**, 1984, n. 312(5996), p.763–767.
doi:10.1038/312763a0

DE CLERCQ, E. Antiretroviral drugs. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 10, p. 507–515, 2010.

DE GREEF, J. *et al.* Dolutegravir and risk of neuropsychiatric adverse events: a pharmacogenetic study. **Journal of Infectious Diseases**, v. 231, n. 6, p. 1425–1429, 2025.
DOI: 10.1093/infdis/jiaf098. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaf098>.

DEEKS, S. G.; KAR, S.; GUBERNICK, S. I.; KIRKPATRICK, P. Raltegravir. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 7, p. 117–119, 2008.

DEHAAN, E.; MCGOWAN, J. P.; FINE, S. M. *et al.* **PEP para prevenir a infecção pelo HIV** [Internet]. Baltimore (MD): Universidade Johns Hopkins; 11 de agosto de 2022.
Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562734/>

DORR, P. *et al.* Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 49, n. 11, p. 4721–4732, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.49.11.4721-4732.2005>.

DRAKE, A. L. *et al.* Incident HIV during pregnancy and postpartum and risk of mother-to-child HIV transmission: a systematic review and meta-analysis. **PLoS Medicine**, v. 11, n. 2, p. e1001608, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001608>.

EKE, A. C.; WANG, J.; AMIN, K.; SHAPIRO, D. E.; STEK, A.; SMITH, E.; CHAKHTOURA, N.; BASAR, M.; GEORGE, K.; KNAPP, K. M.; JOÃO, E. C.; RUNGRUENGTHANAKIT, K.; CAPPARELLI, E.; BURCHETT, S.; MIROCHNICK, M.; BEST, B. M. Fosamprenavir with ritonavir pharmacokinetics during pregnancy. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 64, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/aac.02260-19>.

ENGELMAN, A.; CHEREPANOV, P. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. **Nature Reviews Microbiology**, v. 10, n. 4, p. 279-290, 2012.

FERREIRA, R. C. S.; RIFFEL, A.; SANT'ANA, A. E. G. HIV: mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas. **Química Nova**, Campinas, v. 33, n. 8, p. 1743–1755, 2010. DOI: 10.1590/S0100-40422010000800023.

FISCHL, M. A. *et al.* The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind placebo-controlled trial. **The New England Journal of Medicine**, v. 317, n. 4, p. 185–191, 1987. DOI: 10.1056/NEJM198707233170401.

FONNER, V. A.; DALGLISH, S. L.; KENNEDY, C. E. *et al.* Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. **AIDS**, v. 30, n. 12, p. 1973–1983, 2016.
DOI: 10.1097/QAD.0000000000001145.

FRANKEL, A. D.; YOUNG, J. A. HIV-1: fifteen proteins and an RNA. **Annual Review of Biochemistry**, v. 67, n. 1, p. 1-25, 1998. DOI: 10.1146/annurev.biochem.67.1.1

FREED, E. O. HIV-1 assembly, release and maturation. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, n. 8, p. 484–496, 29 jun. 2015.

FUNG, H. B.; GUO, Y. Enfuvirtide: a fusion inhibitor for the treatment of HIV infection. **Clinical Therapeutics**, v. 26, n. 3, p. 352–378, 2004. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(04\)90032-x](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(04)90032-x).

GALLANT, J. E.; STASZEWSKI, S.; POZNIAK, A. L. *et al.* Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. **JAMA**, v. 292, n. 2, p. 191–201, 2004. DOI: 10.1001/jama.292.2.191.

GERBERDING, J. L. Management of occupational exposures to blood-borne viruses. **The New England Journal of Medicine**, v. 332, p. 444–451, 1995.

GOODSELL, D. S. Illustrations of the HIV Life Cycle. **The Future of HIV-1 Therapeutics**, p. 243–252, 2015.

GOTUZZO, E.; MARKOWITZ, M.; RATANASUWAN, W. *et al.* Sustained efficacy and safety of raltegravir after 5 years of combination antiretroviral therapy as initial treatment of HIV-1 infection: final results of a randomized, controlled, phase II study (Protocol 004). **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 61, n. 1, p. 73–77, 2012. DOI: 10.1097/QAI.0b013e318263277e.

GRANGEIRO, A. *et al.* Características da resposta à Aids de secretarias de saúde, no contexto da Política de Incentivo do Ministério da Saúde. **Saúde e Sociedade**, v. 4, pág. 954–975, dez. 2012.

GRANGEIRO, A. *et al.* Epidemia de HIV, tecnologias de prevenção e as novas gerações: tendências e oportunidades para a resposta à epidemia. **Cadernos de Saúde Pública** [online]. v. 39, n. Suppl 1 [Acessado 22 Abril 2024], e00144223. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311XPT144223> <https://doi.org/10.1590/0102-311ENT144223>>. ISSN 1678-4464.

GRANT, R. M. *et al.* Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. **The New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 27, p. 2587–2599, 30 dez. 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa1011205.

GRUPO DE ESTUDO DO SIDA-SEIMC (GESIDA). **Recomendaciones sobre la profilaxis pre-exposición para la prevención de la infección por VIH en España**. Madrid: GESIDA-SEIMC, mar. 2023. 172 p. Disponível em: https://www.cerovihencanarias.com/wp-content/uploads/2023/04/Guia-profilaxis_PrEP_GeSIDA_2023.pdf

HADDAD, L. B.; POLIS, C. B.; SHETH, A. N.; BROWN, J.; KOURTIS, A. P.; KING, C.; CHAKRABORTY, R.; OFOTOKUN, I. Contraceptive methods and risk of HIV acquisition or female-to-male transmission. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 11, n. 4, p. 447–458, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11904-014-0236-6>.

HAVENS, P. L.; PERUMEAN-CHANEY, S. E.; PATKI, A.; COFIELD, S. S.; WILSON, C. M.; LIU, N.; ANDERSON, P. L.; LANDOVITZ, R. J.; KAPOGIANNIS, B. G.; HOSEK, S.

G.; MULLIGAN, K. Changes in bone mass after discontinuation of preexposure prophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in young men who have sex with men: extension phase results of Adolescent Trials Network Protocols 110 and 113. **Clinical Infectious Diseases**: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, v. 70, n. 4, p. 687–691, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz486>.

HAZUDA, D.; IWAMOTO, M.; WENNING, L. Emerging pharmacology: inhibitors of human immunodeficiency virus integration. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 49, p. 377–394, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.011008.145553>.

HOAGLAND, B. *et al.* Awareness and willingness to use pre-exposure prophylaxis (PrEP) among men who have sex with men and transgender women in Brazil. **AIDS and Behavior**, v. 21, n. 5, p. 1278–1287, 2017. DOI: 10.1007/s10461-016-1516-5.

HOFFMAN-LA ROCHE; TRIMERIS. **Bula do medicamento Fuzeon (enfuvirtida)**. Nutley, NJ; Durham, NC, mar. 2003.

HOFFMANN, C.; WELZ, T.; SABRANSKI, M. *et al.* Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. **HIV Medicine**, v. 18, n. 1, p. 56–63, 2017.

HULL, M. W.; MONTANER, J. S. G. Inibidores de protease potencializados com ritonavir no tratamento do HIV. **Annals of Medicine**, [S.l.], v. 43, n. 5, p. 375–388, 2011. DOI: 10.3109/07853890.2011.572905.

IZZEDINE, H.; ISNARD-BAGNIS, C.; HULOT, J. S.; VITTECOQ, D.; CHENG, A.; JAIS, C. K. *et al.* Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. **AIDS**, v. 18, p. 1074–1076, 2004.

JAROLIN MONTIEL, M. *et al.* Frequência de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana em pacientes do Hospital Nacional durante o período 2021-2023. **Rev. (Itaiguá)**, Itaiguá, v. 1, pág. 39-48, abril de 2024. Disponível em <http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2072-81742024000100039&lng=en&nrm=iso>. acesso em 22 de abril de 2024.

JARVIS, B.; FAULDS, D. Nelfinavir. **Drugs**, v. 56, 147–167 (1998). <https://doi.org/10.2165/00003495-199856010-00013>

KANDEL, C. E.; WALMSLEY, S. L. Dolutegravir – a review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 9, p. 3547–3555, 7 jul. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S84850>.

KARN, J.; STOLTZFUS, C. M. Transcriptional and posttranscriptional regulation of HIV-1 gene expression. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, 2012.

KILBY, J. M.; HOPKINS, S.; VENETTA, T. M. *et al.* Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. **Nature Medicine**, v. 4, n. 11, p. 1302–1307, 1998. DOI: <https://doi.org/10.1038/3293>.

KIPTINNESS, C. *et al.* Online HIV prophylaxis delivery: Protocol for the ePrEP Kenya pilot study. **Frontiers in public health**, v. 11, 1054559, 24 fev. 2023, doi:10.3389/fpubh.2023.1054559

KOJIMA, N. *et al.* Bone mineral density in people using HIV pre-exposure prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet HIV**, v. 8, n. 9, p. e549–e561, 2021.

KOLLING, A. F.; OLIVEIRA, S. B.; MERCHAN-HAMANN, E. Fatores associados ao conhecimento e utilização de estratégias de prevenção do HIV entre mulheres trabalhadoras do sexo em 12 cidades brasileiras. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, n. 8, p. 3053–3064, 2021.

LAMBERT, J. S.; SEIDLIN, M.; REICHMAN, R. C.; PLANK, C. S.; LAVERTY, M.; MORSE, G. D. *et al.* 2',3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex: a phase I trial. **The New England Journal of Medicine**, v. 322, p. 1333–1340, 1990.

LANDOVITZ, R. J. *et al.* Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 7, p. 595–608, 12 ago. 2021.

Liu J, Bartesaghi A, Borgnia MJ, Sapiro G, Subramaniam S. Molecular architecture of native HIV-1 gp120 trimers. **Nature**. 2008 Sep 4;455(7209):109-13. doi: 10.1038/nature07159. Epub 2008 Jul 30. PMID: 18668044; PMCID: PMC2610422.

LIU, A. Y.; COHEN, S. E.; VITTINGHOFF, E. *et al.* Preexposure prophylaxis for HIV infection integrated with municipal- and community-based sexual health services. **JAMA Internal Medicine**, v. 176, n. 1, p. 75–84, 2016. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.4683.

LUZ, P. M. *et al.* Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in a large cohort of men who have sex with men in Brazil. **BMC Infectious Diseases**, [S. l.], v. 14, p. 553, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-014-0553-2>.

MAHLARE, E. *et al.* Conhecimento, atitudes e práticas de profilaxia oral pré-exposição ao HIV (PrEP) entre profissionais de saúde no distrito de Ekurhuleni, África do Sul. **SAMJ, S. Afr. médico. j.**, Pretória, v. 12, pág. 1548-1556, dezembro de 2023. Disponível em <http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0256-95742023001300011&lng=en&nrm=iso>. acesso em 22 de abril de 2024. <http://dx.doi.org/10.7196/samj.2023.v113i12.1171>.

MARTIN, J. C. *et al.* Early nucleoside reverse transcriptase inhibitors for the treatment of HIV: a brief history of stavudine (D4T) and its comparison with other dideoxynucleosides. **Antiviral Research**, v. 85, p. 34–38, 2010.

MATHIAS, C. F. V.; MATHIAS, C. V.; SIMÕES, R. S.; OLIVEIRA-FILHO, R. M.; AMED, A. M.; SIMÕES, M. J.; KULAY JÚNIOR, L. Efeitos do uso crônico do nelfinavir sobre a prenhez da rata albina: ensaio biológico. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 28, n. 3, p. 184–189, mar. 2006.

MAYAUX, M. J. *et al.* Maternal virus load during pregnancy and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohort studies. SEROGEST Cohort Group. **Journal of Infectious Diseases**, v. 175, n. 1, p. 172–175, 1997. doi:10.1093/infdis/175.1.172.

MCCORMACK, S. *et al.* Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. **The Lancet**, v. 387, n. 10013, p. 53–60, 2016.

MCCUNE, J. M.; RABIN, B. L.; FEINBERG, M. B.; LIEBERMAN, M.; KOSEK, J. C.; REYES, G. R.; WEISSMAN, I. L. Endoproteolytic Cleavage of gp160 Is Required for the Activation of Human Immunodeficiency Virus. **Cell**. 1988; 53: 55-67

MERCHANT, R. C.; KESHAVARZ, R. Human immunodeficiency virus postexposure prophylaxis for adolescents and children. **Pediatrics**, v. 108, n. 2 (2001): E38. doi:10.1542/peds.108.2.e38

MOFENSON, L. M. Tenofovir disoproxil fumarate safety for women and their infants during pregnancy and breastfeeding. **AIDS**, v. 31, n. 15, p. 2133–2150, 2017.

MOLINA, J. M. *et al.* On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 23, p. 2237–2246, 3 dez. 2015. DOI: 10.1056/NEJMoal506273.

MOORE, K. H. *et al.* Ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease, specifically inhibits cytochrome P450-mediated metabolism. **The New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 333, n. 23, p. 1478–1480, 7 dez. 1995. DOI: 10.1056/NEJM199512073332303.

MOTA, N. P. *et al.* Educational technologies for HIV prevention in black people: scope review. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 44, p. e20220093, 2023.

MOUSCADET, J. F.; TCHERTANOV, L. Raltegravir: molecular basis of its mechanism of action. **European Journal of Medical Research**, [S. l.], v. 14, supl. 3, p. 5–16, 24 nov. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1186/2047-783x-14-s3-5>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3516820/>.

MOYLE, G. Uso de inibidores da protease do HIV como fármacos potenciadores. **AIDS Reader**, v. 11, p. 87–98, 2001.

MUGO, N. R. *et al.* Pregnancy incidence and outcomes among women receiving preexposure prophylaxis for HIV prevention: a randomized clinical trial. **JAMA**, v. 312, n. 4, p. 362–371, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.8735>.

MULLIGAN, K.; GLIDDEN, D. V.; ANDERSON, P. L. *et al.* Effects of emtricitabine/tenofovir on bone mineral density in HIV-negative persons in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 61, n. 4, p. 572–580, 2015. DOI: 10.1093/cid/civ324.7

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia médica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2020. ISBN 9780323673228.

NOBLE, S.; FAULDS, D. Saquinavir: a review of its pharmacology and clinical potential in the management of HIV infection. **Drugs**, v. 52, n. 1, p. 93–112, 1996. DOI: 10.2165/00003495-199652010-00007

NUNES JÚNIOR, S. S.; CIOSEK, S. I. Terapia antirretroviral para HIV/AIDS: o estado da arte. **Journal of Nursing UFPE On Line**, v. 12, n. 4, p. 1103-1111, 2018. Tradução . . Disponível em: <https://doi.org/10.5205/1981-8963-v12i4a231267p1103-11011-2018>.

OLIVEIRA, D. A.; SALES, S. A Profilaxia Pré-Exposição (PrEP): tensões e disputas quanto ao sexo em pelo no currículo bareback. **Pro-Posições**, v. 34, p. e20210072, 2023.

PANEL ON TREATMENT OF HIV DURING PREGNANCY AND PREVENTION OF PERINATAL TRANSMISSION. **Recommendations for the use of antiretroviral drugs during pregnancy and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States**. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, feb. 2025.

PARANHOS, J. *et al.* Custos de implementação do cabotegravir injetável de longa duração como profilaxia ao HIV no Brasil. **Physis: Revista de Saúde Coletiva** [online]. v. 33 [Acessado 22 Abril 2024], e33021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0103-7331202333021>>. ISSN 1809-4481. <https://doi.org/10.1590/S0103-7331202333021>.

PARIKH, U. M.; KOSS, C. A.; MELLORS, J. W. Long-Acting Injectable Cabotegravir for HIV Prevention: What Do We Know and Need to Know about the Risks and Consequences of Cabotegravir Resistance? **Current HIV/AIDS Reports**, v. 19, n. 5, p. 384–393, 16 set. 2022.

PATRICK, U. M.; POTTS, K. E. Inibidores de Protease como Agentes Antivirais. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 4, p. 614, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/cmr.11.4.614>.

PEREIRA, M.; VALE, N. Ritonavir's evolving role: a journey from antiretroviral therapy to broader medical applications. **Current Oncology**, [S.l.], v. 31, n. 10, p. 6032–6049, 8 out. 2024. DOI: 10.3390/curroncol31100450.

RABAUD, C.; BURTY, C.; GRANDIDIER, M. *et al.* Tolerability of postexposure prophylaxis with the combination of zidovudine-lamivudine and lopinavir-ritonavir for HIV infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 40, n. 2, p. 303–305, 2005. DOI: 10.1086/426589.

RIMAWI, B. H.; JOHNSON, E.; RAJAKUMAR, A.; TAO, S.; JIANG, Y.; GILLESPIE, S.; SCHINAZI, R. F.; MIROCHNICK, M.; BADELL, M. L.; CHAKRABORTY, R. Pharmacokinetics and placental transfer of elvitegravir, dolutegravir, and other antiretrovirals during pregnancy. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, n. 6, e02213-16, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.02213-16>.

RODRIGUES, W. C.; SOLER, O. Licença compulsória do efavirenz no Brasil em 2007: contextualização. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 26, n. 6, p. 553–559, 2009. DOI: 10.1590/s1020-49892009001200012.

ROEBUCK K. A.; SAIFUDDIN, M. Regulation of HIV-1 transcription. **Gene Expr.**, 1999, v. 8, n. 2, p.67-84. PMID: 10551796; PMCID: PMC6157391.

ROSAS CANCIO-SUÁREZ, M.; DÍAZ-ÁLVAREZ, J.; RON, R. *et al.* From innovation to implementation: the evolution of HIV pre-exposure prophylaxis and future implications. **Pathogens**, v. 12, n. 7, p. 924, 2023. DOI: 10.3390/pathogens12070924.

SAAG, M. S.; GANDHI, R. T.; HOY, J. F. *et al.* Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2020 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. **JAMA**, v. 324, n. 16, p. 1651–1669, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.17025.

SANTOS, L. A. *et al.* HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) among men who have sex with men: peer communication, engagement and social networks. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, n. 10, p. 3923-3937, 2022.

SANTOS, L. A. *et al.* PrEP perception and experiences of adolescent and young gay and bisexual men: an intersectional analysis. **Cadernos de Saúde Pública** [online]. v. 39, n. Suppl 1 [Accessed 22 April 2024], e00134421. Available from: <<https://doi.org/10.1590/0102-311XEN134421>>. ISSN 1678-4464. <https://doi.org/10.1590/0102-311XEN134421>.

SCHERZER, R.; ESTRELLA, M.; LI, Y.; CHOI, A. I.; DEEKS, S. G.; GRUNFELD, C.; SHLIPAK, M. G. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. **AIDS** (London, England), v. 26, n. 7, p. 867–875, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328351f68f>.

SCHMIT, J. C.; RUIZ, L.; CLOTET, B. *et al.* Resistance-related mutations in the HIV-1 protease gene of patients treated for 1 year with the protease inhibitor ritonavir (ABT-538). **AIDS**. 1996;10(9):995-999. doi:10.1097/00002030-199610090-00010

SERRÃO, E.; ODDE, S.; RAMKUMAR, K.; NEAMATI, N. Raltegravir, elvitegravir, and metoogravir: the birth of "me-too" HIV-1 integrase inhibitors. **Retrovirology**, v. 6, p. 25, 5 mar. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1742-4690-6-25>.

SHI, C.; DOYLE, T. B.; PUMPHREY, J. R.; MOUSCADET, J. F.; RONNETT, G. V.; STEWART, M.; COHEN, C. J.; GREY, A. J.; MOSSADEGH, N.; SHI, C.; ANTONIOU, S.; JONES, S. T.; MACKIE, J. L. Pharmacokinetics and metabolism of raltegravir (MK-0518), a novel HIV integrase inhibitor, in humans. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 56, n. 1, p. 21–29, 2003. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2125.2003.01756.x>.

SILVA, A. L.; BRIGEIRO, M.; MONTEIRO, S. Saúde, aprimoramento e estilo de vida: o uso da profilaxia pré-exposição ao HIV (PrEP) entre homens gays, mulheres trans e travestis. **Physis: Revista de Saúde Coletiva** [online]. v. 33 [Acessado 22 Abril 2024], e33082. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0103-7331202333082>>. ISSN 1809-4481. <https://doi.org/10.1590/S0103-7331202333082>.

SOLOMON, M. M.; SCHECHTER, M.; LIU, A. Y. *et al.* Changes in renal function associated with oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis. **AIDS**, v. 28, n. 6, p. 851–859, 2014.

SPAGNUOLO, V.; CASTAGNA, A.; LAZZARIN, A. Darunavir for the treatment of HIV infection. **Expert Opin Pharmacother.** 2018;19(10):1149-1163. doi:10.1080/14656566.2018.1484901

SUNDQUIST, W. I.; KRÄUSSLICH, H.G. HIV-1 assembly, budding, and maturation. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 2, n. 7, a006924, 2012. DOI: 10.1101/cshperspect.a006924.

TANNER, M. R. *et al.* Preexposure prophylaxis for prevention of HIV acquisition among adolescents: clinical considerations, 2020. **MMWR Recommendations and Reports**, v. 69, n. RR-3, p. 1–12, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6903a1>.

TANNER, M. R.; O'SHEA, J. G.; BYRD, K. M. *et al.* Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection drug use, or other nonoccupational exposure to HIV – CDC recommendations, United States, 2025. **MMWR Recommendations and Reports**, v. 74, n. 1, p. 1–56, 8 maio 2025. DOI: 10.15585/mmwr.rr7401a1.

TAYLOR, K.; FRITZ, K.; PELLEGRINI, M. V. *et al.* Lamivudine. [Updated 28 Feb. 2024]. In: **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan. 2025–. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559252/>.

THOMSON, K. A. *et al.* Increased risk of HIV acquisition among women throughout pregnancy and during the postpartum period: a prospective per-coital-act analysis among women with HIV-infected partners. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 218, n. 1, p. 16–25, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy113>.

TILTON, J. C.; DOMS, R. W. Entry inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. **Antiviral Research**, v. 85, n. 1, p. 91–100, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.07.022>.

TORRES, T. S. *et al.* The PrEP cascade in a large HIV PrEP demonstration study in Brazil, Mexico, and Peru: The ImPrEP Study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 85, n. 4, p. 436-443, 2020.

TOURRET, J.; DERAY, G.; ISNARD-BAGNIS, C. Tenofovir effect on the kidneys of HIV-infected patients: a double-edged sword? **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 24, n. 10, p. 1519–1527, out. 2013. DOI: 10.1681/ASN.2012080857. Disponível em: <https://doi.org/10.1681/ASN.2012080857>. Acesso em: 29 jul. 2025.

TREZZA, C.; FORD, S. L.; SPREEN, W.; PAN, R.; PISCITELLI, S. Formulation and pharmacology of long-acting cabotegravir. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 10, n. 4, p. 239–245, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000168>.

TSIANG, M. *et al.* Antiviral activity of bictegravir (GS-9883), a novel potent HIV-1 integrase strand transfer inhibitor with an improved resistance profile. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/aac.01474-16>.

TURNER, S. R.; STROHBACH, J. W.; TOMMASI, R. A. *et al.* Tipranavir (PNU-140690): um potente inibidor não peptídico da protease do HIV, biodisponível por via oral, da classe das sulfonamidas 5,6-di-hidro-4-hidroxi-2-pirona. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, p. 3467–3476, 1998. DOI: 10.1021/jm9802158.

VALIN, N.; FONQUERNIE, L.; DAGUENEL, A.; CAMPA, P.; ANTHONY, T.; GUIGUET, M.; GIRARD, P. M.; MEYOHAS, M. C. Evaluation of tolerability with the co-formulation elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for post-HIV exposure prophylaxis. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, p. 718, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2056-3>.

VELLA, S.; FLORIDIA, M. Saquinavir. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 34, p. 189–201, 1998. DOI: <https://doi.org/10.2165/00003088-199834030-00002>.

VERDE, R. M. C. L.; OLIVEIRA, E. H.; OLIVEIRA FILHO, A. B.; COSTA, M. M.; PAVINATTO, A. Mutações de resistência antirretroviral e diversidade genética do HIV-1 em gestantes atendidas em maternidade de referência no Estado do Piauí, Brasil. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, [S. l.], v. 9, p. e160996683, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i9.6683. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/6683>. Acesso em: 1 jul. 2025.

VERGANI, B.; RUSCONI, S. Tipranavir in the protease inhibitors arena. **Drugs in R&D**, v. 11, n. 4, p. 291–293, 1 dez. 2011. DOI: 10.2165/11594570-000000000-00000. PMID: 22133386; PMCID: PMC3585897.

WANG, L. *et al.* Safety of Tenofovir During Pregnancy for the Mother and Fetus: A Systematic Review. **Clinical Infectious Diseases**, v. 57, n. 12, p. 1773–1781, 15 dez. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/cit601>.

WENSING, A. M. J.; VAN MAARSEVEEN, N. M.; NIJHUIS, M. Fifteen years of HIV protease inhibitors: raising the barrier to resistance. **Antiviral Research**, v. 85, n. 1, p. 59–74, 2010. ISSN 0166-3542. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.10.003>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354209004902>.

WILD, C.; GREENWELL, T.; MATTHEWS, T. A synthetic peptide from HIV-1 gp41 is a potent inhibitor of virus-mediated cell-cell fusion. **AIDS Res Hum Retroviruses**, 1993, v. 9, p. 1051–1053.

WIRE, M. B.; BALLOW, C.; PRESTON, S. L. *et al.* Pharmacokinetics and safety of GW433908 and ritonavir, with and without efavirenz, in healthy volunteers. **AIDS**, v. 18, n. 6, p. 897–907, 2004. DOI: 10.1097/00002030-200404090-00007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Differentiated and simplified pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: update to WHO implementation guidance: technical brief**. Geneva: WHO, 2022. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/360861/9789240053694-eng.pdf?sequence=1>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole for preventing HIV-related infections**. Geneva: World Health Organization, 2014.

YOUNG, T. *et al.* Antiretroviral post-exposure prophylaxis (PEP) for occupational HIV exposure. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 24 jan. 2007.

ZUCCHI, E. M. *et al.* Da evidência à ação: desafios do Sistema Único de Saúde para ofertar a profilaxia pré-exposição sexual (PrEP) ao HIV às pessoas em maior vulnerabilidade. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 7, p. e00206617, 2018.