

EVIDÊNCIAS SOBRE A PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO DE RISCO À INFECÇÃO PELO VÍRUS HIV

EVIDENCE ON PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS OF RISK TO HIV INFECTION

DIULLE BRAGA OLIVEIRA¹, FERNANDA AMPARO RIBEIRO², EWELLYN PRISCILA FERNANDES², RAFAELA CHARLES CORREIA², FLÁVIA ALVES DOS SANTOS², ANDRÉ FELIPE ELIAS², JOSÉ VENTURA AMARANTE RAMOS², PLÍNIO ARISTEU MÓL BAIÃO^{3*}

1. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina do Centro Universitário UNIFACIG, Campus Alfa Sul, Manhuaçu-MG; 2. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina da Pontífica Universidade Católica de Minas Gerais; 3. Médico, graduado pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF-SUPREMA). Especialização em Saúde da Família pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

* Pontífica Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MINAS) - Rua do Rosário, 1081, Angola, Betim, Minas Gerais, Brasil. CEP: 32604-115. pliniomol@hotmail.com

Recebido em 01/09/2020. Aceito para publicação em 05/10/2020

RESUMO

O vírus da imunodeficiência humana, conhecido como HIV, tem como alvo o sistema imunológico, os indivíduos contaminados pelo vírus se tornam gradualmente imunodeficientes. A profilaxia pré-exposição ao HIV consiste no uso de medicamentos antirretrovirais para reduzir o risco de adquirir a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. A principal indicação para profilaxia pré-exposição é para homens que fazem sexo com homens, gays, transsexuais, profissionais do sexo em risco de exposição sexual ao HIV, pessoas que tiveram parcerias sorodiscordantes para o HIV, relação sexual anal ou vaginal sem preservativo com uma pessoa infectada e pacientes usuários de drogas. A profilaxia pré-exposição para prevenir o HIV inclui o uso de terapia antirretroviral combinada, a combinação de tenofovir com emtricitabina provou ser eficaz na redução de novas infecções por HIV, havendo duas formulações de tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato e tenofovir alafenamida, e cada uma está disponível como um comprimido coformulado com emtricitabina, sendo utilizados como tratamento seguro e eficaz para prevenir os grupos de risco à contaminação pelo vírus HIV.

PALAVRAS-CHAVE: HIV, profilaxia, tratamento medicamentoso.

ABSTRACT

The human immunodeficiency virus, known as HIV, targets the immune system, individuals infected by the virus gradually become immunodeficient. Pre-exposure prophylaxis for HIV consists of the use of antiretroviral drugs to reduce the risk of acquiring infection with the human immunodeficiency virus. The main indication for pre-exposure prophylaxis is for men who have sex with men, gays, transsexuals, sex workers at risk of sexual exposure to HIV, people who have had HIV serodiscordant partnerships, anal or vaginal intercourse without a condom with a condom, infected person and drug users. Pre-exposure prophylaxis to prevent HIV includes the use of combined antiretroviral therapy, the combination of tenofovir with emtricitabine has

proven to be effective in reducing new HIV infections, with two formulations of tenofovir, tenofovir disoproxil fumarate and tenofovir alafenamide, and each one it is available as a co-formulated tablet with emtricitabine, being used as a safe and effective treatment to prevent groups at risk of contamination by the HIV virus.

KEYWORDS: HIV, disease prevention, drug therapy.

1. INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) tem como alvo o sistema imunológico, destrói e prejudica a função das células imunes, os indivíduos contaminados pelo vírus se tornam gradualmente imunodeficientes, as células mais atingidas são as células brancas de defesa, os leucócitos, o vírus se insere dentro do DNA destas células e faz milhões de cópias de si mesmo, rompendo a célula em busca de outras para continuar a infecção. A imunodeficiência resulta em um aumento da suscetibilidade a várias infecções e doenças que pessoas com um sistema imune saudável podem combater, a função imunológica é medida pela contagem de células CD4. O estágio mais avançado da infecção por HIV, no contexto de não utilização de medicamentos antirretrovirais é a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), que pode demorar de dois a 15 anos para se manifestar, de acordo com o indivíduo, tornando o organismo do indivíduo mais vulnerável à diversas doenças¹.

A Profilaxia Pré-Exposição ao HIV (PrEP) consiste no uso de medicamentos antirretrovirais para reduzir o risco de adquirir a infecção pelo vírus HIV, sendo uma medida eficaz e segura em pessoas com risco aumentado de adquirir a infecção¹. Até dois milhões de novas infecções por HIV ocorrem anualmente em todo o mundo. No Brasil, a epidemia de HIV/AIDS é concentrada em alguns segmentos populacionais que respondem pela maioria de casos novos da infecção, como gays e outros homens que fazem sexo com

homens, pessoas trans e profissionais do sexo. Para esses casos, a PrEP se insere como uma estratégia adicional nova de prevenção disponível no Sistema Único de Saúde (SUS), com o objetivo de reduzir a transmissão do HIV e contribuir para o alcance das metas relacionadas ao fim da epidemia. Epidemiologias demonstraram um crescente aumento da infecção pelo HIV em adolescentes e jovens². Porém, o pertencimento a um grupo de risco não é suficiente para caracterizar indivíduos com frequentes situações de exposição ao HIV, o que é definido por práticas sexuais, parcerias ou contextos específicos que determinam mais chances de exposição ao vírus².

Não existe uma vacina eficaz para prevenir a transmissão do HIV, por isso estratégias comportamentais e biomédicas de prevenção do HIV são necessárias para reduzir a aquisição do HIV³. Para os pacientes não infectados pelo HIV, a PrEP com medicamentos antirretrovirais é uma forma baseada em evidências de prevenir novas infecções entre aqueles que possuem maior risco⁴.

O presente artigo tem como objetivo informar sobre as evidências atuais sobre a profilaxia pré-exposição ao vírus do HIV enfatizando os grupos pelos quais se encaixam no protocolo e os medicamentos utilizados nessa prática.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática com metanálise, realizado de forma descritiva. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Scielo e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): HIV; *Disease Prevention*; *Drug therapy*. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 49 artigos, publicados originalmente na língua inglesa e portuguesa, cuja publicação estivesse entre os anos 2009 e 2020, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas ou estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados abordarem sobre as evidências sobre a profilaxia pré-exposição de risco à infecção pelo vírus HIV. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados

de forma descritiva. Como critérios de exclusão, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor ou Comunicação preliminar foram excluídos e publicações na língua que não a inglesa também não foram selecionados.

3. DESENVOLVIMENTO

A PrEP pode reduzir o risco de transmissão do HIV em mais de 90%, embora infecções raras ainda possam ocorrer^{5,6}. A avaliação do indivíduo deve ser baseada de acordo com a história sexual e de uso de drogas detalhadas do indivíduo para determinar se o paciente tem alto risco de adquirir o HIV e, portanto, se é provável que este se beneficie da PrEP. O paciente deve então ser avaliado quanto à presença ou ausência de condições que possam colocá-lo em risco de desenvolver resultados adversos relacionados à terapia diária da PrEP. Além disso, a avaliação de adesão do paciente ao tratamento também deve ser considerada. Em geral, a PrEP é oferecida para a maioria dos pacientes sem HIV que estão sob alto risco de HIV e estão comprometidos com a adesão diária à medicação e acompanhamento rigoroso. A principal indicação para PrEP é para homens que fazem sexo com homens (HSH), gays, transsexuais, profissionais do sexo em risco de exposição sexual ao HIV, pessoas que tiveram parcerias sorodiscordantes para o HIV, relação sexual anal ou vaginal sem preservativo com uma pessoa infectada e pacientes usuários de drogas. Para avaliar o risco de um paciente adquirir HIV por meio do uso parenteral e de outras drogas, deve-se investigar histórico de uso de drogas nos últimos 6 meses⁷. Os fatores associados ao aumento do risco incluem uso injetável de heroína, cocaína ou metanfetamina⁸, compartilhando agulhas ou equipamentos e uso de drogas não parenterais durante o sexo (particularmente metanfetamina), o que pode diminuir a probabilidade de uso de preservativos. A PrEP geralmente não é necessária para pacientes que se envolvem consistentemente em comportamentos sexuais de baixo risco, como o uso de preservativo ao manter relações sexuais anal ou vaginais, sem exposição da mucosa às secreções genitais⁸.

Os pacientes indicados para PrEP, além de ter uma análise detalhada sobre comportamentos sexuais de risco e uso de drogas, devem ser rastreados para infecções sexuais transmissíveis bacterianas comuns, tais como clamídia, gonococo e sífilis. A triagem das infecções deve incluir teste sorológico para sífilis e teste de amplificação de ácido nucleico para gonorreia e clamídia em locais relevantes da mucosa, mesmo na ausência de sintomas. Além disso, exames para triagem devem ser efetivados na investigação para eleger o paciente ao uso de PrEP, tais como teste para HIV, teste para Hepatite B, avaliação da função renal, avaliação da função hepática, osteoporose e gravidez. Todos os pacientes devem fazer o teste de HIV de plasma antes de receber a PrEP para ter certeza de que não têm infecção por HIV não diagnosticada^{8,9}. Os pacientes infectados pelo HIV devem ser tratados com

um regime antirretroviral combinado que normalmente consiste em três agentes antirretrovirais, e o uso dos medicamentos da PrEP poderia gerar uma resistência aos medicamentos.

Para avaliação da função renal do paciente, a creatinina sérica deve ser medida antes do início da PrEP. Indivíduos com uma taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) <30 ml/min/1,73m² não são candidatos à PrEP. Para avaliação da presença de hepatite B, o teste de antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), anticorpo central da hepatite B (anti-HBc) e anticorpo de superfície da hepatite B (anti-HBs) podem ser efetivados, para os pacientes sem evidência de infecção anterior pela hepatite devem ser vacinados contra a hepatite B, uma vez que os indivíduos que se envolvem em comportamentos sexuais de alto risco e de uso de drogas têm risco aumentado de adquirir hepatite B. Os pacientes com evidência de infecção crônica com o HBsAg-positivo, podem receber PrEP¹⁰.

A avaliação sobre a história de osteoporose ou de fatores de risco para osteoporose deve ser efetivada, uma vez que a terapia da PrEP tem sido associada a reduções na densidade óssea, a perda óssea parece ser maior durante os primeiros seis meses, e depois se estabiliza^{11,12}. A necessidade de rastreamento de densidade óssea de rotina antes de iniciar a PrEP não é clara. Mulheres com potencial para engravidar devem fazer um teste de gravidez antes de iniciar a PrEP, se a mulher tiver grávida os dados são limitados sobre a eficácia da PrEP durante a gravidez, em geral, os medicamentos da PrEP são categoria B para gravidez, são considerados seguros para uso durante a gravidez¹².

A PrEP para prevenir o HIV inclui o uso de terapia antirretroviral combinada (TARV). A combinação de tenofovir com emtricitabina provou ser eficaz na redução de novas infecções por HIV quando usada para PrEP. Há duas formulações de tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e tenofovir alafenamida (TAF), e cada uma está disponível como um comprimido coformulado com emtricitabina. O tenofovir disoproxil fumarato-emtricitabina (TDF-FTC), para a PrEP é utilizada uma vez ao dia TDF-FTC (tenofovir disoproxil fumarato 300mg-emtricitabina 200 mg) e é o regime mais amplamente estudado entre várias populações e pode reduzir o risco de transmissão do HIV em cerca de 100% se realizado corretamente. O tenofovir alafenamida-emtricitabina (TAF-FTC) é uma terapia com menos toxicidade óssea e renal em comparação com TDF e, nos Estados Unidos, é aprovado para PrEP em um comprimido coformulado com FTC (tenofovir alafenamida 25 mg-emtricitabina 200mg)¹³. No entanto, o TAF-FTC não deve ser usado para aquelas cujo principal risco para o HIV é o sexo vaginal receptivo. O risco de resistência aos medicamentos entre os pacientes que se infectam com o HIV durante o tratamento com PrEP é improvável e também que a maioria desenvolve vírus resistentes aos medicamentos^{14,15}.

Em casos de HSH e mulheres trans que estão sob alto risco de adquirir HIV, o uso de TAF-FTC (TAF 25 mg e FTC 200mg uma vez ao dia) em vez de TDF-FTC para aqueles que têm uma taxa de filtração glomerular estimada entre 30 e 60 mL/min/1,73m² é indicada, uma vez que a TDF foi associada a doença renal aguda e crônica em pacientes com HIV, e a segurança deste agente não foram examinados em pacientes sem HIV com eTFG <60 mL/min/1,73m². Porém, TAF-FTC é seguro em pessoas com eTFG >30 mL/min/1,73m². Nem o TDF-FTC nem o TAF-FTC devem ser usados em pessoas com eTFG <30 mL/min/1,73m².

Uma vez que a PrEP é iniciada, deve-se realizar seguimento clínico e laboratorial a cada 3 meses, no início de uso da PrEP, a avaliação dos indivíduos pode ocorrer em intervalos mais curtos. A primeira dispensação deverá ser para 30 dias e a segunda para 60 ou 90 dias, uma vez caracterizada a adesão do indivíduo à estratégia o seguimento clínico e a dispensação poderão ser trimestrais. No acompanhamento clínico, a possibilidade de infecção aguda pelo HIV pode ocorrer, e a orientação deve ser dada à pessoa quanto aos principais sinais e sintomas, e orientando-a a procurar imediatamente o serviço de saúde na suspeita de infecção. Em caso de suspeita de infecção aguda, deve-se interromper imediatamente a PrEP e realizar a carga viral do HIV¹⁶.

Os pacientes devem continuar com a PrEP enquanto o risco de infecção com os parceiros principais ou não principais persistirem. Para homens e mulheres não infectados pelo HIV que têm um parceiro sexual infectado pelo HIV, a PrEP deve ser continuada até que o parceiro infectado pelo HIV tenha alcançado uma carga viral suprimida de forma estável^{16,17}. Alguns pacientes não infectados pelo HIV devem continuar a PrEP, mesmo que seu parceiro esteja em TARV, sendo estes os pacientes não infectados pelo HIV que fazem sexo sem preservativo com outros parceiros, bem como aqueles que têm preocupações de que seu parceiro infectado pelo HIV não está tomando o regime de TARV conforme prescrito. A PrEP geralmente é continuada por um mês após a última exposição de alto risco, com base em experiências usando profilaxia pós-exposição¹⁸. No entanto, não há dados para guiar essa abordagem, e é possível que uma duração mais curta da terapia após a última exposição seja suficiente¹⁹.

4. DISCUSSÃO

No Brasil, a prevalência da infecção pelo HIV, na população geral, encontra-se em 0,4%, enquanto alguns segmentos populacionais demonstram prevalências de HIV mais elevadas²⁰. Esses subgrupos populacionais são gays e outros HSH, pessoas que usam drogas, profissionais do sexo e pessoas trans. Estudos realizados no Brasil demonstraram taxas de prevalência de HIV de 4,9% entre mulheres profissionais de sexo²¹; 5,9% entre pessoas que usam drogas (exceto álcool e maconha)²²; 10,5% entre gays e HSH²³ e 31,2% entre pessoas trans²⁴. Um estudo representativo para o país

com pessoas que usam crack e similares, foi verificada prevalência de infecção do HIV de 5%. No entanto, ao se fazer o recorte entre mulheres e homens nesse estudo, constataram-se prevalências de 8% e 4%, respectivamente²⁵.

O uso da PrEP como estratégia de prevenção do HIV tem aumentado modestamente nos Estados Unidos desde que o TDF-FTC foi aprovado para a PrEP em 2012^{26,27}. Um estudo demonstrou que o número anual de usuários de PrEP variou de 8.768 em 2012 a 100.282 em 2017²⁸ e 132.340 usuários de PrEP nos Estados Unidos em 2018²⁹. O número de indivíduos iniciando a PrEP representa uma pequena fração dos 1,1 milhão de pessoas estimadas que têm indicações para PrEP nos Estados Unidos³⁰. Alguns estudos demonstraram um número maior de transmissões de parceiros casuais, um estudo estimou que 68% das transmissões de HIV entre homens que fazem sexo com homens foram de um parceiro principal³¹.

No estudo iPrEx, que avaliou a PrEP oral diária em HSH e mulheres trans, houve redução de 44% no risco de aquisição de HIV com o uso diário de comprimido único de entricitabina (FTC) combinada ao fumarato de tenofovir desoproxila (TDF). Entre os indivíduos heterossexuais, a eficácia geral da PrEP foi de 62% no estudo TDF², sendo de 49% entre as mulheres e 80% entre os homens incluídos no estudo³². Em casais sorodiscordantes heterossexuais a PrEP também se mostrou eficaz, com redução geral de 75% no risco de infecção por HIV no estudo Partners PrEP. Entre pessoas usuárias de drogas intravenosas, o estudo Bangkok Tenofovir mostrou uma redução de 49% no risco de infecção por HIV com a PrEP oral³³. O efeito da PrEP também foi avaliado no estudo IPERGAY em esquema sob demanda, isto é, com uso da medicação antes e após a exposição, ao invés do tradicional esquema de uso diário. Nesse cenário, observou-se redução de 86% no risco de aquisição do HIV, mesmo com uso de menor número mensal de comprimidos³⁴. No estudo PROUD, que avaliou o uso aberto de PrEP em HSH com risco de infecção por HIV, observou-se 86% de eficácia da intervenção³⁵.

A importância do teste de HIV antes da PrEP foi ilustrada no ensaio iPrEx. Neste estudo, 410 dos quase 5000 indivíduos que foram testados com testes rápidos de terceira geração estavam infectados com o HIV. Além disso, dos 110 participantes que soroconverteram durante o estudo, 10 tiveram um teste de anticorpos negativo no início do estudo, mas foram diagnosticados com HIV RNA positivo quando o teste foi feito em amostras armazenadas na inscrição, 5 desses pacientes apresentavam sintomas consistentes com infecção aguda, ressaltando a importância de obter uma história completa antes do início da PrEP e testar o RNA do HIV se os sintomas sugerirem infecção aguda. A maioria dos casos de resistência ao HIV ocorreu em pacientes com HIV não diagnosticado no início do estudo³⁵.

Em uma meta-análise que incluiu dados de 10 estudos randomizados, houve um risco aumentado de

elevações da creatinina em pacientes que receberam PrEP baseada em TDF em comparação com placebo³⁶. No entanto, dos 352 pacientes que experimentaram elevações de creatinina, apenas 23 tiveram aumentos maiores que 1,3 vezes o limite superior do normal. Conseqüentemente, em uma meta-análise adicional que incluiu dados de 13 estudos randomizados, não houve diferença em sérias elevações de creatinina de grau 3 entre os participantes que receberam PrEP baseada em TDF versus placebo ou nenhum tratamento³⁷. Em uma análise de subgrupo de um ensaio randomizado de 1.549 pacientes, não houve aumento do risco de tubulopatia em 24 meses entre aqueles que receberam e não receberam TDF-FTC³⁸. Neste estudo, certos fatores de risco foram associados a declínios na função renal, como eTFG basal <90 mL/min/1,73m² e idade superior a 40 anos³⁹. Além disso, concentrações mais altas de tenofovir foram associadas à redução da função renal; no entanto, não há evidências suficientes para incorporar o monitoramento do nível de drogas terapêuticas aos cuidados de rotina.

Os ensaios clínicos de PrEP em adultos descobriram que os pacientes sem HIV que foram designados para TDF-FTC tiveram maiores declínios nos escores z no quadril, coluna lombar e antebraço em comparação com aqueles que receberam placebo; entretanto, não houve diferenças na taxa de fraturas^{11,40}, no ensaio iPrEx, 247 pacientes que receberam TDF-FTC e 251 que receberam placebo foram avaliados a cada 6 meses⁴⁰, após 24 semanas, diminuições modestas, mas significativas na densidade mineral óssea foram observadas naqueles que receberam TDF-FTC. Um estudo subsequente descobriu que a perda óssea normalizou na maioria dos pacientes aproximadamente 6 meses após a interrupção da PrEP⁴¹. Em um estudo com HSH adultos e mulheres trans, o TAF-FTC não foi associado à perda de densidade mineral óssea quando usado como PrEP⁴². A perda óssea observada com TDF pode representar riscos adicionais em adolescentes HSH que não foram observados em adultos⁴³. Em um estudo que incluiu 135 MSM, de 18 a 22 anos, os pacientes que tomaram ≥4 doses por semana de TDF-FTC tiveram declínios modestos na densidade mineral óssea, enquanto aqueles que tomaram <4 doses de TDF-FTC tiveram um aumento de 1,54% na densidade mineral óssea da coluna⁴³.

Não existem estratégias comprovadas para atenuar a perda óssea em pacientes em uso de PrEP. A suplementação de vitamina D3 mais cálcio foi encontrada para mitigar a perda óssea em pacientes com HIV em um regime de terapia anti-retroviral baseado em TDF⁴⁴. Embora não haja dados sobre o uso de vitamina D para atenuar a perda óssea relacionada à PrEP, medidas para manter níveis adequados de vitamina D poderiam teoricamente ser úteis⁴⁵ e estão sendo avaliados em diversos estudos.

Em uma análise post-hoc de 288 gravidezes entre mulheres africanas inscritas em um ensaio de eficácia

de PrEP, houve taxas semelhantes de perda de gravidez naquelas designadas com TDF (com ou sem emtricitabina) e placebo⁴⁶. Embora as taxas de nascimento prematuro, anomalias congênitas e crescimento pós-natal ao longo do primeiro ano também tenham sido semelhantes, a PrEP foi descontinuada quando a gravidez foi detectada. Portanto, o efeito de tomar TDF com ou sem emtricitabina durante as fases posteriores da gravidez não foi avaliado.

Embora haja muito menos experiência com TAF em comparação com TDF, um estudo de eficácia multinacional comparando TAF-FTC uma vez ao dia com TDF-FTC em 5387 homens em risco que fazem sexo com homens e mulheres transexuais descobriu que o TAF-FTC é não inferior ao TDF-FTC na prevenção da infecção por HIV^{6,47}. Neste estudo o TAF-FTC apresentou melhores resultados de segurança de biomarcadores ósseos e renais, mas foi associado a ganho de peso leve e dislipidemia, embora a magnitude das diferenças fosse pequena para todos esses resultados e a duração do acompanhamento fosse modesta.

Em uma meta-análise que avaliou a resistência aos medicamentos em 6 ensaios clínicos, a resistência aos medicamentos foi identificada em 6 dos 533 pacientes que se infectaram com o HIV após a inscrição, e 8 dos 44 pacientes que tinham infecção aguda por HIV não diagnosticada no início do estudo⁴⁷. O estudo demonstrou também que se o HIV resistente ao medicamento for detectado, ele pode ser adquirido ou pode ser transmitido de seu parceiro.

O esquema recomendado para uso na PrEP é a combinação dos antirretrovirais fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) e emtricitabina (FTC), cuja eficácia e segurança foram demonstradas, com poucos eventos adversos. Estudos demonstram que as farmacocinéticas de TDF e FTC variam de acordo com o tecido corporal⁴⁸, os dados sugerem que altos níveis de concentração celular dos medicamentos ocorrem a partir do sétimo dia de uso contínuo da medicação para as exposições por relação anal e de aproximadamente 20 dias de uso para as exposições vaginais⁴⁹, por isso os estudos demonstraram a necessidade de uso do preservativo de barreira durante esse período.

Para mulheres e homens trans cujo principal risco para o HIV é sexo vaginal receptivo, os estudos demonstraram que deve se evitar o uso de TAF-FTC. O ensaio DISCOVER, comparou TAF-FTC e TDF-FTC para PrEP, e avaliou apenas aqueles que se envolveram principalmente em sexo anal receptivo^{6,49}, e os resultados não podem ser generalizados para aqueles que praticam sexo vaginal devido à incerteza de o significado clínico das concentrações mucosas de TAF em fluidos vaginais.

Embora a duração da TARV necessária para suprimir o HIV no sêmen e nas secreções cervicais não seja clara, em um ensaio clínico de pacientes infectados com HIV iniciados em TARV, não houve relatos de transmissão do HIV quando o paciente infectado com

HIV estava em TARV e atingiu a supressão de sua carga viral plasmática.

5. CONCLUSÃO

Os pacientes sem HIV que apresentam alto risco de adquirir o HIV a profilaxia pré-exposição pode reduzir o risco de transmissão do HIV. A combinação de tenofovir com emtricitabina é eficaz na redução de novas infecções por HIV quando usada para PrEP, existem duas formulações de tenofovir, TDF e tenofovir alafenamida, e cada uma está disponível como um comprimido formulado com emtricitabina. A terapia de tenofovir disoproxil fumarato-emtricitabina é a principal opção para PrEP, a tenofovir alafenamida-emtricitabina é uma opção adicional de PrEP para pacientes que não praticam sexo vaginal receptivo.

A PrEP é recomendada para adultos sem HIV que estão em alto risco de transmissão do HIV, tais como homens e mulheres que têm parceiro sexual com HIV e carga viral detectável, homens que fazem sexo com homens e mulheres transexuais que fazem sexo com homens se, nos últimos 6 meses, eles se envolveram em comportamento sexual de alto risco ou tiveram um infecção bacteriana sexualmente transmissível documentada e homens heterossexuais que fazem sexo sem preservativo com parceiras de áreas de alta prevalência geral de HIV. Além disso, homens heterossexuais que, nos últimos 6 meses, foram diagnosticados com uma infecção bacteriana sexualmente transmissível ou tiveram relações sexuais sem preservativo com parceiras de áreas de baixa prevalência geral de HIV, mas com comportamento de alto risco, como o uso de drogas injetáveis e os usuários de drogas injetáveis que, nos últimos 6 meses, relataram compartilhamento de equipamentos.

O TDF-FTC deve ser administrado uma vez ao dia enquanto o risco de infecção persistir. A PrEP deve ser fornecida em conjunto com o aconselhamento sobre outros métodos de redução de risco. O monitoramento de rotina para adesão e segurança é importante para pacientes que usam PrEP, isso inclui o teste regular de antígeno/anticorpo HIV, triagem abrangente para infecções sexualmente transmissíveis e monitoramento da função renal.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Fonner VA, *et al.* Effectiveness and safety of oral HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) for all populations: a systematic review and meta-analysis. 2016; 30(12):1973-1983.
- [2] Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. Brasília: Ministério da Saúde. 2015; 4:1.
- [3] Maartens G, Celum C, Lewin SR. Infecção por HIV: epidemiologia, patogênese, tratamento e prevenção. *Lancet*. 2014; 384: 258.
- [4] Grossman H, Anderson P, Grant R, *et al.* Infecção pelo HIV-1 recém-adquirida com HIV-1 multirresistente (MDR) em um paciente em PrEP baseada em TDF/FTC. Apresentado na Conferência HIV Research for Prevention. Chicago. 2016; OA03.06LB.
- [5] Hoornborg E, de Bree GJ. Infecção aguda com um

- vírus HIV-1 de tipo selvagem em um usuário de PrEP com altos níveis de TDF. Apresentado na Conferência sobre Retrovírus e Infecções Oportunistas, Seattle. 2017; 953.
- [6] Hare B, Coll P, Ruane P, *et al.* O estudo DISCOVER de fase 3: F/TAF ou F/TDF diário para profilaxia pré-exposição ao HIV. Apresentado na Conferência anual sobre retrovírus e infecções oportunistas (CROI). Seattle. 2019.
- [7] Smith DK, Pan Y, Rose CE, *et al.* A Brief Screening Tool to Assess the Risk of Contracting HIV Infection Among Active Injection Drug Users. *J Addict Med* 2015; 9:226.
- [8] Nerlander LMC, Hoots BE, Bradley H, *et al.* HIV infection among MSM who inject methamphetamine in 8 US cities. *Drug Alcohol Depend* 2018; 190:216.
- [9] Knox DC, Anderson PL, Harrigan PR, *et al.* Multidrug-Resistant HIV-1 Infection despite Preexposure Prophylaxis. *N Engl J Med*. 2017; 376:501.
- [10] Marrazzo JM, del Rio C, Holtgrave DR, *et al.* HIV prevention in clinical care settings: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2014; 312:390.
- [11] Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, *et al.* Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012; 367:423.
- [12] Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, *et al.* Effects of Emtricitabine/Tenofovir on Bone Mineral Density in HIV-Negative Persons in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2015; 61:572.
- [13] Baeten JM, Donnell D, Ndase P, *et al.* Profilaxia antiretroviral para prevenção do HIV em homens e mulheres heterossexuais. *N Engl J Med*. 2012; 367:399.
- [14] Grant RM, Lama JR, Anderson PL, *et al.* Quimioprofilaxia pré-exposição para prevenção do HIV em homens que fazem sexo com homens. *N Engl J Med*. 2010; 363:2587.
- [15] Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, *et al.* Profilaxia antiretroviral pré-exposição para transmissão heterossexual do HIV em Botsuana. *N Engl J Med*. 2012; 367:423.
- [16] Mujugira A, Thomas K, Celum C, *et al.* HIV-1 transmission risk persists during the first 6 months of antiretroviral therapy. Presented at the 22st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA. 2015; 23-26.
- [17] Baeten J, Heffron R, Kidoguchi L, *et al.* Near elimination of HIV transmission in a demonstration project of PrEP and ART. Presented at the 22st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA. 2015; 23-26.
- [18] Seifert SM, Glidden DV, Meditz AL, *et al.* Dose response for starting and stopping HIV preexposure prophylaxis for men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. 2015; 60:804.
- [19] Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, *et al.* Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2018; 320:379.
- [20] Szwarcwald CL, Pascom ARP, Souza Junior PR. Estimation of the HIV Incidence and of the Number of People Living With HIV/ AIDS in Brazil, 2012. *Journal of AIDS and Clinical Research*. 2015; 6:3.
- [21] Szwarcwald CL. Taxas de prevalência de HIV e sífilis e conhecimento, atitudes e práticas de risco relacionadas às infecções sexualmente transmissíveis nos grupos das mulheres profissionais do sexo, no Brasil. 2009. Relatório técnico entregue ao Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 2009.
- [22] Bastos FL. Taxas de infecção de HIV e sífilis e inventário de conhecimento, atitudes e práticas de risco relacionadas às infecções sexualmente transmissíveis entre usuários de drogas em 10 municípios brasileiros. 2009. Relatório técnico entregue ao Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 2009.
- [23] Kerr L. Comportamento, atitudes, práticas e prevalência de HIV e sífilis entre homens que fazem sexo com homens (HSH) em 10 cidades brasileiras. 2009. Relatório técnico entregue ao Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 2009.
- [24] The network for multidisciplinary studies on arv-based hiv prevention. O estudo demonstrativo PrEP-Brasil: dados do recrutamento e início do seguimento. 2016. Trabalho apresentado por Beatriz Grinsztejn no 6º Webinar Nemus em 28 de setembro de 2016.
- [25] Bastos FI, Bertoni N. (Org.). Pesquisa nacional sobre o uso de crack: quem são os usuários de crack e/ou similares do Brasil?: quantos são nas capitais brasileiras?. Rio de Janeiro: ICICT/FIOCRUZ. 2014.
- [26] Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T, *et al.* No New HIV Infections With Increasing Use of HIV Preexposure Prophylaxis in a Clinical Practice Setting. *Clin Infect Dis*. 2015; 61:1601.
- [27] Laufer FN, O'Connell DA, Feldman I, *et al.* Vital Signs: Increased Medicaid Prescriptions for Preexposure Prophylaxis Against HIV infection--New York, 2012-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015; 64:1296.
- [28] Sullivan PS, Giler RM, Mouhanna F, *et al.* Trends in the use of oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for pre-exposure prophylaxis against HIV infection, United States, 2012-2017. *Ann Epidemiol*. 2018; 28:833.
- [29] Siegler AJ, Mouhanna F, Giler RM, *et al.* The prevalence of pre-exposure prophylaxis use and the pre-exposure prophylaxis-to-need ratio in the fourth quarter of 2017, United States. *Ann Epidemiol*. 2018; 28:841.
- [30] Mayer KH, Krakower DS, Boswell SL. Antiretroviral Preexposure Prophylaxis: Opportunities and Challenges for Primary Care Physicians. *JAMA*. 2016; 315:867.
- [31] Sullivan PS, Salazar L, Buchbinder S, Sanchez TH. Estimating the proportion of HIV transmissions from main sex partners among men who have sex with men in five US cities. *AIDS*. 2009; 23:1153.
- [32] Thigpen MC, *et al.* Antiretroviral pre-exposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *The New England Journal of Medicine*. 2012; 367(5):423-434.
- [33] Choopanya K, *et al.* Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381(9883):2083-2090.
- [34] Molina JM, *et al.* On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 373(23):2237-2246.
- [35] 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 randomized trial. *Lancet*. 2016;

- 387(10013):53-60.
- [36] Yacoub R, Nadkarni GN, Weikum D, *et al.* Elevations in Serum Creatinine With Tenofovir-Based HIV Pre-Exposure Prophylaxis: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016; 71:e115.
- [37] Pilkington V, Hill A, Hughes S, *et al.* How safe is TDF/FTC as PrEP? A systematic review and meta-analysis of the risk of adverse events in 13 randomised trials of PrEP. *J Virus Erad.* 2018; 4:215.
- [38] Mugwanya K, Baeten J, Celum C, *et al.* Low Risk of Proximal Tubular Dysfunction Associated With Emtricitabine-Tenofovir Disoproxil Fumarate Preexposure Prophylaxis in Men and Women. *J Infect Dis.* 2016; 214:1050.
- [39] Solomon MM, Schechter M, Liu AY, *et al.* The Safety of Tenofovir-Emtricitabine for HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) in Individuals With Active Hepatitis B. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016; 71:281.
- [40] Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, *et al.* Effects of Emtricitabine/Tenofovir on Bone Mineral Density in HIV-Negative Persons in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2015; 61:572.
- [41] Glidden DV, Mulligan K, McMahan V, *et al.* Brief Report: Recovery of Bone Mineral Density After Discontinuation of Tenofovir-Based HIV Pre-exposure Prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017; 76:177.
- [42] Havens PL, Stephensen CB, Van Loan MD, *et al.* Decline in Bone Mass With Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine Is Associated With Hormonal Changes in the Absence of Renal Impairment When Used by HIV-Uninfected Adolescent Boys and Young Men for HIV Preexposure Prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2017; 64:317.
- [43] Mulligan K, Rutledge B, Kapogiannis BG, *et al.* Bone changes in young men ages 18-22 enrolled in a pre-exposure prophylaxis safety and demonstration study using tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine. *Antiviral Therapy.* 2015; A21.
- [44] Overton ET, Chan ES, Brown TT, *et al.* Vitamin D and Calcium Attenuate Bone Loss With Antiretroviral Therapy Initiation: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2015; 162:815.
- [45] Havens PL, Kiser JJ, Stephensen CB, *et al.* Association of higher plasma vitamin D binding protein and lower free calcitriol levels with tenofovir disoproxil fumarate use and plasma and intracellular tenofovir pharmacokinetics: cause of a functional vitamin D deficiency? *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57:5619.
- [46] Mugo NR, Hong T, Celum C, *et al.* Pregnancy incidence and outcomes among women receiving preexposure prophylaxis for HIV prevention: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 312:362.
- [47] Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, *et al.* Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS.* 2016. 30:1973.
- [48] Patterson KB, *et al.* Penetration of tenofovir and emtricitabine in mucosal tissues: implications for prevention of HIV-1 transmission. *Science Translational Medicine.* 2011; 3(112):112-114.
- [49] Anderson PL, *et al.* Pharmacological considerations for tenofovir and emtricitabine to prevent HIV infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2011; 66(2):240-250.