

# **Profilaxia Pré-Exposição no contexto da Infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana: Evolução, Benefícios e Riscos**

**Cláudia Catarina Ribeiro Maciel Flores**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientador: Doutora Ana Rita Brás Martins Faisca

**maio de 2021**



# **Agradecimentos**

Um agradecimento em especial à Dra. Rita Faísca por toda a dedicação, compreensão, disponibilidade e colaboração durante a realização desta dissertação de mestrado. Sem a sua ajuda e conhecimento, este trabalho não teria sido possível.

À faculdade e aos professores que se cruzaram comigo neste percurso académico, obrigada pelos ensinamentos tão valiosos que me foram transmitindo.

À minha família e amigos, agradeço a paciência, o amor, carinho e apoio incondicional.



## **Resumo**

O Vírus da Imunodeficiência Humana continua a ser uma preocupação global em saúde pública, com taxas de infecção e mortalidade alarmantes. Embora a cura ainda não seja possível, a terapêutica disponível revolucionou o panorama atual, permitindo reduzir significativamente a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida das pessoas infectadas.

Para além do avanço no tratamento, também a prevenção foi objeto de interesse e investigação com subsequente progresso e desenvolvimento. Verificou-se que os fármacos utilizados no tratamento do Vírus da Imunodeficiência Humana poderiam ser usados antes do evento que predispõe o indivíduo à possibilidade de se infectar, surgindo assim o conceito de profilaxia pré-exposição. Para além de comprovada eficácia, é também um método seguro, sendo a maioria dos efeitos adversos desprezíveis e autolimitados.

A dispensa de profilaxia pré-exposição está a aumentar de forma gratuita mundialmente para pessoas selecionadas. A adesão, contudo, não segue o mesmo padrão de incremento, sendo a sua adoção muito inferior ao desejável. Prioriza-se aumentar os níveis de adesão e compreender as principais barreiras existentes que limitam o seu uso.

Esta revisão bibliográfica reúne ensaios clínicos pertinentes, evidências científicas credíveis, normas de orientação clínica, dados históricos, benefícios e riscos associados à profilaxia pré-exposição. Pretende-se com esta sistematização, informar, clarificar e promover esta promissora forma de prevenção da infecção provocada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana.

## **Palavras-chave**

Vírus da Imunodeficiência Humana; Profilaxia Pré-Exposição; Evolução; Benefícios; Riscos



# **Abstract**

The Human Immunodeficiency Virus is still a serious global concern in public health, with alarming infection and mortality rates. Although a cure is not yet possible, the available therapeutics have revolutionized the current panorama, allowing to reduce morbimortality significantly and improve the quality of life of infected people.

Besides the advance in treatment, its prevention has also been of interest and a target for research with subsequent progress and development. It has been verified that the drugs used for the treatment for the Human Immunodeficiency Virus could be used before the event which predisposes an individual to the change of infection, hence the emerging of the concept of pre-exposure prophylaxis. Apart from its proven efficacy, it is also a safe method, with most of its adverse effects being negligible and self-limited.

A free-of-charge provision of pre-exposure prophylaxis is rising worldwide for selected people. Adherence, however, does not follow the same pattern of increase, being its adoption much lower than desirable. Raising adherence levels and understanding the main existing obstacles which limit its use is a priority.

This literature review gathers pertinent clinical trials, reliable scientific evidence, clinical guidelines, historical data, risks, and benefits regarding pre-exposure prophylaxis. The purpose of this systematization is to inform, clarify and promote this promising way of prevention of the infection inflicted by the Human Immunodeficiency Virus.

## **Keywords**

Human Immunodeficiency Virus;Pre-Exposure Prophylaxis;Evolution;Benefits;Risks



# Índice

Capítulo 1 .....	1
Introdução .....	1
Metodologia .....	2
VIH e generalidades.....	2
Capítulo 2.....	5
Definição de PrEP .....	5
Evolução da PrEP.....	5
Fármacos PrEP .....	7
Regimes profiláticos disponíveis em Portugal.....	9
Elegibilidade para PrEP .....	9
Monitorização dos utilizadores.....	11
Suspensão do uso de PrEP .....	12
Capítulo 3.....	15
Benefícios .....	15
Eficácia.....	15
Sensação de bem-estar dos utilizadores .....	16
Promoção da educação na saúde sexual .....	16
Custo-efetividade .....	17
Capítulo 4.....	19
Riscos .....	19
Desconhecimento .....	19
Receio dos efeitos adversos .....	20
Resistências farmacológicas .....	21
Inconvenientes do uso diário de fármacos .....	22
Perceção diminuída do risco de infeção pelo VIH.....	23
Estigma social .....	23
Falta de acesso aos cuidados médicos .....	24
Custo .....	24
Perigos associados à compra de PrEP <i>online</i> .....	25
Falta de estudos .....	26
Capítulo 5.....	27
Conclusões .....	27
Referências Bibliográficas .....	29
Apêndice .....	35



# Lista de Tabelas

Tabela 1- Regimes PrEP atualmente disponíveis para indivíduos elegíveis.....	9
Tabela 2- Recomendações para a monitorização clínica e laboratorial nas consultas PrEP. Adaptado da norma da DGS (20) .....	11
Tabela 3- Resumo dos critérios de elegibilidade e descontinuação de PrEP segundo as <i>guidelines</i> da OMS, do CDC, da EACS e da DGS. Adaptado do artigo (23) .....	35
Tabela 4- Principais ensaios clínicos que avaliaram a eficácia de PrEP .....	36



## Lista de Siglas e Acrónimos

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AVAC	AIDS Vaccine Advocacy Coalition (EUA)
bNabs	Anticorpos amplamente neutralizantes do VIH-1
CDC	Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (EUA)
COBI	Cobicistate
DGS	Direção-Geral da Saúde (Portugal)
EACS	European AIDS Clinical Society
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration (EUA)
FTC	Emtricitabina
FTC-TP	Emtricitabina 5-trifosfato
HSH	Homens que têm relações Sexuais com Homens
IST	Infeções Sexualmente Transmissíveis
OMS	Organização Mundial de Saúde
PPE	Profilaxia pós-exposição
PrEP	Profilaxia pré-exposição
RTV	Ritonavir
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
TAF	Tenofovir Alafenamida Fumarato
TAF/FTC	Tenofovir Alafenamida Fumarato em combinação com Emtricitabina
TARV	Tratamento Antirretroviral
TDF	Tenofovir Disoproxil Fumarato
TDF/FTC	Tenofovir Disoproxil Fumarato em combinação com Emtricitabina
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular estimada
TFV	Tenofovir
TFV-DP	Tenofovir difosfato
VHA	Vírus da Hepatite A
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VPH	Vírus do Papiloma Humano



# Capítulo 1

## Introdução

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) são dois dos principais problemas de saúde pública, a nível mundial, das últimas quatro décadas. A SIDA, reconhecida pela primeira vez em 1981 nos Estados Unidos da América (EUA), constituiu, nos dias de hoje, uma preocupação global, não só pelo impacto direto na saúde das populações, mas também pelas alterações demográficas atribuídas à mortalidade por patologias associadas. Até ao momento, já foram registados mais de 33 milhões de óbitos e estima-se que cerca de 38 milhões de pessoas vivem com a infecção. (1) Em Portugal, o cenário não é mais animador, visto ser um dos países com taxas mais elevadas de novos casos VIH e SIDA da Europa Ocidental, de acordo com os dados registados até ao final de junho de 2020 (7,6 casos de infecção por 100 mil habitantes). (2)

O teste VIH e a promoção do uso de preservativos são estratégias fulcrais, mas insuficientes, na redução do risco de infecção. Tornou-se, assim, essencial uma abordagem mais “radical” para quem não têm ainda infecção estabelecida, mas que, pelas suas características biológicas e comportamentais, apresenta suscetibilidade acrescida. (3)

Verificou-se recentemente que os fármacos utilizados no tratamento do VIH são também úteis na sua prevenção. Surge, neste contexto, uma medida preventiva eficaz e segura, a profilaxia pré-exposição (PrEP). Os estudos têm demonstrado que a PrEP consegue diminuir a incidência do VIH em populações consideradas de maior risco, nomeadamente, homens que têm relações sexuais com homens (HSH), utilizadores de drogas injetáveis, casais serodiscordantes e pessoas heterossexuais. (4)

O advento da PrEP despoletou inúmeras considerações, tais como identificação de indivíduos elegíveis, dose ideal de fármacos, padrões de uso, principais barreiras à sua utilização, custos do tratamento, resistências farmacológicas e efeitos adversos a curto e longo prazo.

## Metodologia

Pesquisaram-se e selecionaram-se artigos científicos na base de dados eletrónica *PubMed*, para a recolha de informação atualizada sobre a PrEP, incluindo a sua importância como estratégia de prevenção do VIH e potenciais benefícios e riscos da sua utilização. O estudo incidu em artigos publicados entre 2010 e 2021. A pesquisa incluiu os termos “*HIV*”, “*PrEP*”, “*benefits*” e “*risks*”.

Analisaram-se normas nacionais e internacionais de orientação clínica com o objetivo de apresentar informações válidas sobre os fármacos PrEP e indicações para o seu uso correto e descontinuação.

## VIH e generalidades

O VIH é o agente etiológico responsável pela SIDA. Foi isolado pela primeira vez em 1983 pelos pesquisadores Robert Gallo, nos EUA, e Luc Montagnier, na França. Em 1986, um comité internacional recomendou o termo VIH, reconhecendo a capacidade deste vírus de infetar seres humanos.

É um vírus linfotrópico com afinidade preferencial pelos linfócitos TCD4+, que, no decorrer da história natural da infeção, vão sofrer uma redução drástica, provocando um enfraquecimento do sistema imunológico no hospedeiro e uma predisposição para outras infeções oportunistas.

Existem dois tipos de vírus distintos: o VIH-1 e o VIH-2. O mais prevalente é o VIH-1, sendo responsável por, aproximadamente, 95% das infeções. O VIH-2 é menos comum, estando mais concentrado no oeste do continente africano. Distingue-se do VIH-1 pelas diferenças genéticas, por ser menos infeccioso e por progredir mais lentamente para SIDA. (5)

Embora ainda não exista cura para o VIH, atualmente, a terapia antirretroviral (TARV) revolucionou o seu tratamento, sendo capaz de reduzir a carga viral no hospedeiro, atrasar a evolução para SIDA e, conseqüentemente, proporcionar uma redução drástica na morbidade e mortalidade.

Para além da evolução no tratamento do VIH, existem esforços cada vez mais direcionados ao investimento na prevenção da infeção, onde se incluem mudanças comportamentais, métodos de barreira física e métodos biomédicos de prevenção

baseados nos fármacos antirretrovirais, nos quais a PrEP surge como estratégia altamente eficaz.



## Capítulo 2

### Definição de PrEP

A PrEP é uma forma de prevenção da infeção pelo VIH, que consiste na toma de medicamentos da classe dos antirretrovirais por pessoas seronegativas, mas em risco acrescido para a aquisição da infeção. (3)

É denominada uma estratégia biocomportamental, uma vez que se encontra na interface da prevenção biomédica e comportamental. Independentemente de todas as estratégias biomédicas envolverem alguma componente comportamental, a distinção entre esta divisão é particularmente controversa no caso da PrEP, em que comportamentos de risco e padrões de adesão à terapêutica farmacológica desempenham um papel importante no seu sucesso.

A PrEP usada conforme prescrita é muito eficaz na redução do risco de VIH, no entanto, não impede a aquisição de outras infeções sexualmente transmissíveis, nem de doenças transmitidas via sanguínea, como hepatite A, B, C, sífilis, clamídia, gonorreia, entre outras. (6,7)

### Evolução da PrEP

O conceito de quimioprofilaxia de uma doença infecciosa já foi anteriormente estabelecido. A quimioprofilaxia da malária, por exemplo, é feita rotineiramente quando indivíduos vão residir ou visitar áreas endémicas. Relativamente ao VIH, há mais de uma década que se questiona a possível utilização de medicamentos dirigidos ao tratamento como forma de profilaxia, com base na eficácia destes na prevenção da transmissão vertical. (8) Estudos demonstraram que os antirretrovirais são capazes de reduzir o risco de VIH em bebés com exposição contínua ao vírus através do leite materno. A analogia entre bebés com contacto repetido com o VIH e adultos com risco sexual contínuo tornou atrativa a ideia de profilaxia em indivíduos com risco de infeção por exposição sexual. (9)

Para indivíduos com uma única exposição isolada ao VIH, a profilaxia pós-exposição (PPE) com recurso aos antirretrovirais é usada com o objetivo de reduzir o risco de infeção. No entanto, em países com diretrizes nacionais de PPE e níveis razoáveis de

disponibilidade, o seu impacto foi limitado como medida preventiva isolada contra a infeção pelo VIH.

A transição de PPE para PrEP consistiu em utilizar os antirretrovirais previamente à exposição ao vírus. (9)

Em modelos animais, o tenofovir disoproxil fumarato (TDF), sozinho ou em combinação com emtricitabina (FTC), foi o primeiro antirretroviral estudado devido ao seu perfil de segurança, semivida longa e penetração eficiente no tecido genital.

Em 2010, o estudo *CAPRISA-004* (10), na África do Sul, demonstrou que administração de um gel vaginal tópico que continha tenofovir, 12 horas antes e 12 horas após a relação sexual, reduziu o risco de aquisição de VIH em 39% das mulheres sul-africanas. Esta foi a primeira demonstração que a PrEP poderia ser eficaz em seres humanos. Mais tarde e ainda no mesmo ano, o estudo *iPrEx* (11) relatou que a administração diária oral de uma combinação fixa de tenofovir disoproxil fumarato com emtricitabina (TDF/FTC) diminuiu a incidência de VIH entre HSH de elevado risco. Os resultados do estudo *iPrEx* (11) revolucionaram o campo da prevenção biomédica contra o VIH, sugerindo fortemente que a PrEP é uma estratégia eficaz e viável. (4)

Em julho de 2012, cerca de três décadas após o início da epidemia e na sequência das evidências dos ensaios clínicos, a PrEP baseada em TDF/FTC foi formalmente aprovada como elegível pela Food and Drug Administration (FDA). (12) Seguiu-se a aprovação pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em novembro de 2015. Simultaneamente, o panorama europeu de prevenção do VIH evoluiu rapidamente, com a França a aprovar TDF/FTC em regime oral diário ou intermitente. (13) Em outubro do ano seguinte, a Noruega juntou-se à França, oferecendo gratuitamente PrEP a grupos de risco. Em julho desse ano, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recomendou a autorização deste composto no mercado, seguindo-se a Comissão Europeia, em agosto de 2016.

Em Portugal, o uso de PrEP foi aprovado em 2017 e passou a ser fornecida gratuitamente nos hospitais públicos desde fevereiro de 2018. (14,15)

Em outubro de 2019, a FDA aprovou um novo medicamento, o tenofovir alafenamida fumarato em combinação com emtricitabina (TAF/FTC), depois dos resultados de um grande ensaio clínico que englobou mais de 5000 participantes do sexo masculino ao nascimento, oriundos de vários países. Os resultados foram promissores,

demonstrando uma eficácia comparável e um perfil de efeitos adversos relativamente melhor, em relação ao TDF. A partir daí, o TAF/FTC foi considerado uma alternativa válida para HSH e mulheres transgénero com práticas sexuais anais, excluindo-se a via vaginal recetiva. (16)

Atualmente, a prevenção do VIH abrange uma diversificação mais ampla de fármacos. Os ensaios clínicos têm-se focado no estudo de diferentes fármacos com várias formulações, para que a PrEP não esteja limitada a um comprimido de toma oral, mas sim a um leque de opções possíveis de escolha. Sendo a PrEP uma medida de saúde pública imprescindível, é imperativo identificar, compreender e contornar obstáculos que impeçam a sua difusão em grande escala.

## **Fármacos PrEP**

A PrEP é uma abordagem relativamente recente para combater a epidemia do VIH. Os fármacos atualmente disponíveis são o TDF, o TAF e a FTC. O TDF e o TAF são inibidores nucleotídeos da transcriptase reversa, enquanto a FTC é um inibidor nucleosídeo da referida enzima.

O tenofovir (TFV) é um inibidor nucleotídeo da transcriptase reversa, análogo do endógeno nucleosídeo/nucleotídeo adenosina 5' monofosfato, e foi um dos primeiros componentes identificados como potencial candidato à profilaxia da infeção VIH. Ensaios pré-clínicos revelaram, contudo, que o TFV tinha baixa biodisponibilidade oral devido sobretudo às cargas iónicas no seu grupo fosfato.

O TDF é um pró-fármaco do TFV, que surgiu para contornar a sua baixa biodisponibilidade oral. Após absorção intestinal, o TDF é convertido em TFV, que constitui o principal composto circulante nos regimes baseados em TDF. Posteriormente, a nível celular, transforma-se em tenofovir difosfato (TFV-DP), o seu metabolito ativo, com capacidade de inibir a replicação e atividade do VIH-1, ao interromper o alongamento da cadeia de ADN viral.

A FTC, à semelhança do TDF, é fosforilada no seu metabolito ativo intracelular, a emtricitabina 5-trifosfato (FTC-TP), que promove a interrupção da cadeia de alongamento do ADN viral, impedindo assim a replicação do VIH. No contexto da PrEP, a FTC é coadministrada com os inibidores nucleotídeos da transcriptase reversa.

O TAF é o mais recente pró-fármaco de TFV. Ao contrário do TDF, não sofre metabolização inicial plasmática, sendo primariamente metabolizado a nível celular pela enzima catepsina A e convertido no seu metabolito ativo, o TFV-DP. Esta metabolização intracelular reduz as concentrações sistémicas de TFV, permitindo que a dose de TAF efetiva necessária seja inferior à de TDF (8 miligramas de TAF equivalem a 300 miligramas de TDF), reduzindo concomitantemente os efeitos adversos associados. Outra vantagem do TAF é o seu bom perfil, tanto renal como ósseo. Relativamente ao primeiro, o TAF não é metabolizado no rim pelos transportadores iónicos OAT1 e OAT3, o que reduz a taxa de eliminação renal e o risco de nefrotoxicidade. Quanto ao impacto na densificação mineral óssea, verifica-se reduzida incidência de depleção óssea do TAF comparativamente ao TDF, se potenciado com ritonavir (RTV) ou cobicistate (COBI).

A combinação TDF/FTC foi o primeiro esquema terapêutico aprovado para PrEP. Estes fármacos, em associação, têm efeito sinérgico e reduzem o risco de eventuais resistências farmacológicas inerentes ao seu uso individual. Demonstrou-se ainda que há distribuição tecidual diferente e específica dos nucleosídeos endógenos, refletida na maior ou menor concentração dos nucleotídeos/nucleosídeos nos tecidos. Deste modo, o TDF tem maior propensão para se acumular no tecido retal, enquanto a FTC é mais propensa a acumular-se no tecido vaginal feminino. Com base no referido, previu-se que 2 a 7 doses semanais de TDF, com ou sem FTC, seriam suficientes para a proteção do tecido retal, enquanto para o tecido vaginal seriam necessárias 6 a 7 doses semanais. Estas conclusões são consistentes com o estudo iPrEx (11), em que 2 doses de TDF-FTC por semana foram suficientes para diminuir significativamente o risco de aquisição do VIH, via retal, entre HSH, e com os estudos FEM-PrEP (17) e VOICE (18), em que se demonstrou que um baixo nível de adesão não tornou possível a prevenção do VIH adquirido por via vaginal.

A associação TAF/FTC foi o segundo esquema terapêutico aprovado como profilaxia do VIH, no entanto, só é possível a sua utilização no sexo masculino e nas mulheres transgénero. (19)

## Regimes profiláticos disponíveis em Portugal

Os regimes PrEP disponíveis em Portugal encontram-se listados na tabela 1.

Tabela 1- Regimes PrEP atualmente disponíveis para indivíduos elegíveis

Fármaco(s)	Posologia	População-alvo
TDF/FTC	Uma vez ao dia, via oral	Todos
TDF/FTC	<i>On demand</i> , via oral (dois comprimidos 2 a 24 horas antes da exposição e um comprimido a cada 24 horas após última exposição) *	Apenas destinado a HSH
TAF/FTC	Uma vez ao dia, via oral	Apenas destinado a HSH e mulheres transgénero que não realizaram vaginoplastia

\*Este esquema não deve exceder o máximo de sete comprimidos por semana.

Não existem, atualmente, estudos que comprovem a possibilidade da utilização de TAF em regimes *on demand*. A referir, também, que indivíduos com infeção crónica pelo Vírus da Hepatite B (VHB) só podem fazer terapia de forma contínua, visto que a descontinuação de TDF ou TAF poderá levar a um *rebound* na taxa de replicação do VHB. (20)

## Elegibilidade para PrEP

As principais diretrizes nacionais e internacionais são consensuais em relação aos critérios de elegibilidade para o início de PrEP. Características comuns nas orientações incluem: pessoas com risco substancial de aquisição da infeção VIH e/ou comportamentos de risco. O Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) (21) reforça que a PrEP deverá ser considerada apenas em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos e menciona a importância da inclusão de profissionais do sexo como grupo de risco acrescido. O European AIDS Clinical Society (EACS) (22) considera que pessoas com uso de PPE anterior poderão ser consideradas em risco de infeção. (23)

Em Portugal, poderão ser candidatos à PrEP pessoas que tenham relações sexuais sem uso consistente de preservativo com parceiros de estatuto serológico VIH desconhecido e/ou diagnóstico de outras infeções sexualmente transmissíveis nos últimos seis meses; indivíduos com múltiplos parceiros sexuais; pessoas que não façam uso consciente do preservativo e cujo parceiro esteja infetado pelo VIH sem receber acompanhamento médico e/ou terapia antirretroviral e/ou que não apresente carga viral suprimida;

peças que relatem o uso de substâncias psicoativas (*chemsex/slamsex*) antes ou durante as relações sexuais; utilizadores de drogas injetáveis que partilhem seringas, agulhas ou outro tipo de material de preparação; relações cujos parceiros sejam serodiscordantes em situações de preconceção ou gravidez (tabela 3).

São excluídos todos aqueles que apresentem serologia positiva ou desconhecida para o VIH, sintomas ou sinais característicos de infecção aguda, incapacidade de adesão e/ou hipersensibilidade ao princípio ativo ou aos excipientes dos fármacos PrEP. (20) O TDF pode provocar uma diminuição da taxa de filtração glomerular, podendo evoluir ocasionalmente para lesão renal aguda e, como tal, utentes com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) inferior a 70 ml/min não devem realizar TDF/FTC. Nos indivíduos em que o regime PrEP é baseado no TAF, existe uma flexibilidade maior na taxa de filtração glomerular, sendo só excluídos aqueles com TFGe inferior a 30 ml/min. (22)

Após identificação dos candidatos à PrEP, são referenciados a uma consulta hospitalar para que o médico infeciologista confirme a elegibilidade dos mesmos. Antes da prescrição de PrEP, deve ser descartada a infecção pelo VIH e a existência de outras infeções sexualmente transmissíveis (IST). O rastreio do VIH faz-se através de um teste de quarta geração a ser realizado no próprio dia ou, no máximo, nos sete dias que antecedem o início de PrEP. Questiona-se ativamente sobre sinais e sintomas de infecção aguda pelo VIH, outras comorbilidades existentes e esquemas terapêuticos basais preconizados. O estado serológico para as hepatites A, B e C deve ser avaliado, com subsequente imunização e/ou tratamento, se indicado. Prioriza-se, igualmente, a determinação do estado de imunização para o Vírus do Papiloma Humano (VPH). Disponibilizam-se preservativos e planos específicos de apoio e assegura-se a compreensão, motivação e capacidade de adesão. As mulheres em idade fértil devem realizar teste de gravidez e discutir planos de conceção.

Os candidatos e utilizadores da PrEP devem receber educação para a saúde em todas as avaliações e consultas de seguimento, realçando a necessidade de adesão e reconhecimento de sinais e sintomas de infecção aguda e potenciais riscos e benefícios da mesma. É incentivado o uso de preservativo como meio de prevenção de outras IST. Alerta-se que a existência de uma IST predispõe à aquisição do VIH, pelo que a sua identificação e tratamento precoces são essenciais. Os indivíduos em relações serodiscordantes devem encorajar os parceiros VIH positivos a aderir à TARV para obtenção e manutenção de carga viral suprimida. Devem, também, ser discutidos meios

de contraceção eficazes em mulheres em idade fértil e desencorajada a partilha de seringas, agulhas ou outros materiais usados para consumos de drogas injetáveis. (20)

## Monitorização dos utilizadores

A monitorização inicial dos utilizadores deve ser realizada num período de quatro semanas após o início da profilaxia, onde será avaliada a motivação, elegibilidade e efeitos adversos. A avaliação laboratorial compreende hemograma completo, creatinina sérica, TFGe, ionograma, sumária da urina II e serologia de quarta geração para o VIH. Tendo em conta o impacto da PrEP na saúde renal e óssea, a identificação e monitorização contínua dos fatores de risco associados ao mesmo são rotina.

As consultas seguintes têm periodicidade trimestral e são sobreponíveis à avaliação inicial. Repete-se o rastreio do VIH e de outras IST e monitorizam-se eventuais efeitos secundários dos fármacos que possam surgir no decorrer do tratamento. O teste de gravidez é realizado, quando aplicável. (20)

A PrEP é normalmente prescrita por um período máximo de 90 dias de modo a assegurar um acompanhamento e vigilância apropriados dos utilizadores.

Tabela 2- Recomendações para a monitorização clínica e laboratorial nas consultas PrEP. Adaptado da norma da DGS (20)

Devem ser avaliados em todas as consultas os seguintes parâmetros:
-Adesão, motivação, tolerabilidade e efeitos adversos;
-Avaliação laboratorial sumária: hemograma completo, creatinina sérica, TFGe, sedimento urinário;
-Serologia de quarta geração para VIH;
-Rastreio de outras IST;
-Teste de gravidez, quando aplicável;
-Fatores de risco para doença óssea e renal;
-Educação para a saúde.

## Suspensão do uso de PrEP

A PrEP é uma intervenção médica que requer supervisão por alguém com experiência na saúde sexual, IST e VIH. A necessidade de cumprir PrEP varia de acordo com alterações nos comportamentos de risco, não sendo obrigatoriamente considerada uma medida preventiva *ad eternum*.

É transversal a todas as diretrizes de PrEP existentes o aconselhamento à sua descontinuação, sempre que os utilizadores deixem de apresentar os fatores de risco que determinavam anterior elegibilidade.

As diretrizes da OMS de 2016 (24) especificam que a PrEP deve ser suspensa quando o indivíduo já não se encontra em risco, sendo provável que esta situação se mantenha. Segundo a OMS, as formas de diminuir o risco incluem adotar práticas sexuais seguras (uso de preservativo em todas as relações sexuais anais e vaginais), suspender trabalhos sexuais e evitar o uso de drogas injetáveis. Relativamente às relações serodiscordantes, o risco de transmissão é baixo, se o parceiro estiver sob TARV e com carga viral suprimida. Quanto ao período de tempo a manter PrEP após tomada a decisão de descontinuar, a OMS recomenda a sua interrupção 28 dias após a última exposição potencial a fluidos infetados pelo VIH. É aconselhado a HSH que usam PrEP intermitente a toma de dois comprimidos antes e um único comprimido nos dois dias seguintes à última exposição de risco.

As diretrizes do CDC de 2017 (21) identificam várias razões para a descontinuação de PrEP, incluindo a escolha pessoal, mudanças no estilo de vida que reduzam significativamente a probabilidade de aquisição do VIH e ainda a descontinuação orientada pelo médico, motivada pela má adesão ou toxicidade dos fármacos. O CDC recomenda a avaliação anual da necessidade de manutenção de um esquema PrEP. Em relação ao período de tempo em que se deve manter a toma da PrEP após a decisão de descontinuar, sugere que esta se prolongue entre 7 a 10 dias após a última exposição de risco, diferindo dos 28 dias recomendados pela OMS.

As diretrizes europeias (EACS) de 2018 (25) e posteriores (22) são concordantes com o CDC, recomendando descontinuação de PrEP 7 dias após a última exposição provável ao VIH.

A norma da DGS de 2017 (20) refere que a PrEP deve ser interrompida nas seguintes situações: quando se verifica diagnóstico por VIH, intolerância ou toxicidade medicamentosa, desenvolvimento de toxicidade renal e/ou óssea, falta de adesão,

ausência de comportamentos de risco e, na mulher grávida, sempre que o risco de aquisição do VIH for inferior aos possíveis benefícios desta intervenção (tabela 3).

Conclui-se que, independentemente das diretrizes serem concordantes na identificação dos utilizadores de PrEP, monitorização e descontinuação, subsistem lacunas nas estratégias de descontinuar e reiniciar PrEP, o que compromete o benefício desta intervenção. Destaca-se a importância do ato médico diferenciado na identificação de barreiras ao uso, priorização de pessoas com maior risco de descontinuação precoce e no impedimento da desconexão com os sistemas de saúde para quem suspendeu, de modo a facilitar a sua reintrodução, quando os comportamentos que tornam provável a infeção surjam novamente. (23)



## Capítulo 3

### Benefícios

A PrEP é benéfica pela eficácia demonstrada em diminuir o risco de transmissão sexual do VIH. Para além de eficaz, é uma intervenção custo-efetiva, validada pelos resultados clínicos apresentados em vários estudos. O seu correto uso está associado a um aumento do bem-estar nos utilizadores, assim como à diminuição da ansiedade e maior capacidade de gestão ativa da própria vida sexual.

### Eficácia

Os ensaios clínicos comprovaram a eficácia da PrEP e permitiram retirar conclusões importantes sobre a necessidade de adesão. (3,26)

O estudo *CAPRISA 004* (10), em 2010, foi o primeiro a avaliar a eficácia da PrEP. O objetivo era demonstrar a eficácia de um gel contendo tenofovir a 1% em comparação com o placebo, em mulheres seronegativas, na África do Sul. Os resultados deste ensaio clínico permitiram concluir que o gel reduziu o risco de aquisição do VIH em 39%. Os estudos subsequentes *FEM-PrEP* (17), em 2012, e *VOICE* (18), em 2015, não conseguiram demonstrar a eficácia da PrEP em mulheres seronegativas, tendo sido interrompidos devido à futilidade dos resultados obtidos. Pensa-se que a explicação para estes resultados divergentes foram as diferenças na adesão aos fármacos. No *VOICE* e *FEM-PrEP*, a adesão foi subótima.

O estudo *iPrex* (11), em 2010, foi pioneiro em provar a eficácia da PrEP em HSH e mulheres transgénero, demonstrando uma diminuição da probabilidade de infeção de 44% naqueles que receberam aleatoriamente TDF/FTC oral em comparação com os que receberam o placebo. (26,27) Posteriormente em 2016, no estudo *PROUD* (28), a PrEP foi associada a uma eficácia de 85%, comprovando, assim, a sua capacidade de redução da infeção pelo VIH em HSH e mulheres transgénero.

Os resultados positivos dos ensaios clínicos *Partners PrEP* (29) e *TDF2* (30) de 2012 permitiram concluir que a PrEP pode e deve ser considerada em casais serodiscordantes para o VIH. O *Partners PrEP* conseguiu demonstrar 67% de eficácia para TDF e 75% para a combinação TDF/FTC, em comparação com o placebo. O *TDF2*

demonstrou uma eficácia de 63% na proteção contra o vírus em indivíduos que receberam TDF/FTC. (30)

Em 2013, o *Bangkok Tenofovir Study* (31) provou a eficácia da PrEP em utilizadores de drogas injetáveis, tendo demonstrado uma redução do risco de aquisição do VIH de aproximadamente 49% no grupo PrEP. Uma análise posterior revelou que os participantes com níveis detetáveis de TDF apresentavam uma redução de risco ainda mais acentuada, de 74%.

A acrescentar ao referido, regimes *on demand* mostraram-se eficazes em determinados grupos (HSH). Os investigadores do estudo *IPERGAY* (32) relataram uma redução de 86% na incidência de VIH, em HSH, quando usado o regime intermitente de TDF/FTC. As vantagens registadas foram a redução do número de comprimidos (16 em comparação com os 30 do regime oral diário), menor probabilidade de esquecimento e de eventuais efeitos adversos resultantes do menor número de tomas. (32)

Com base nos ensaios clínicos mencionados, documentou-se que a eficácia da PrEP é tanto maior quanto melhor a adesão à mesma, com taxas de proteção reportadas de 39 a 86% (tabela 4).

### **Sensação de bem-estar dos utilizadores**

A maioria dos utilizadores de PrEP refere uma diminuição da sensação de ansiedade em relação ao sexo.

Além disso, a PrEP possibilitou uma redução no estigma e na discriminação, associados ao VIH/SIDA. Os indivíduos sentem-se mais confortáveis em iniciar namoros e relações sexuais com pessoas seropositivas para o VIH. Em relações serodiscordantes, a PrEP é considerada um fator de segurança quando os parceiros se esquecem ou não usam corretamente os antirretrovirais.

Com níveis de educação crescentes, houve um aumento na confiança e capacidade de cuidar proativamente da saúde sexual individual e dos parceiros. (33)

### **Promoção da educação na saúde sexual**

A PrEP deve ser reconhecida como uma oportunidade para promover a saúde, abraçar a diversidade de expressão sexual e desenvolver abordagens criativas e abrangentes.

Para ultrapassar uma série de barreiras que impeçam a adesão à PrEP, é essencial oferecer educação a indivíduos em risco. A criação de breves sessões educacionais

poderá ser uma abordagem eficaz, assim como o fornecimento de recursos *online*. Descobriu-se que publicações na *internet* promovem a educação e a informação. (33,34) As campanhas de marketing social também poderão desempenhar um papel importante, porque têm a capacidade de atingir milhões de pessoas, como foi demonstrado pela campanha *PrEP4Love* em Chicago (EUA). Reconhecer estas novas formas de comunicação é uma oportunidade para divulgar informações precisas e promover um maior conhecimento sobre PrEP.

As intervenções educacionais dirigidas aos profissionais de saúde tornam-se indispensáveis, visto que ainda se verifica falta de informação entre a comunidade médica, o que impede a prescrição da PrEP a quem realmente beneficia. Preocupações sobre o aumento nos comportamentos sexuais de risco, também denominados fenómenos de “compensação de risco”, representam um fator de relutância na prescrição. Embora vários estudos relatem que este fenómeno ocorre, o mesmo não pode ser motivo para não prescrever PrEP, visto que esta pode até proporcionar uma vigilância regular de IST, com diagnóstico e tratamento mais precoces. (6) O risco de desenvolvimento de resistências farmacológicas é outro dos motivos que gera hesitação irracional em prescrever PrEP. Ainda que este não seja desprezível, o número de casos relatados é extremamente baixo, estando descrito em indivíduos que iniciaram PrEP com concomitante infeção VIH não diagnosticada ou que não faziam uso correto e controlado da referida profilaxia. Deste modo, reforça-se, não só, a importância da realização de teste VIH antes e durante a PrEP, como também a monitorização da toma da mesma. A educação dirigida aos profissionais de saúde tem-se mostrado bem-sucedida. Um exemplo disso foi o que se verificou nos EUA, em que breves sessões educativas proporcionaram um incremento de 28% na proporção de médicos internistas que consideram a PrEP eficaz e de 16% nos que acreditam ser segura. Nesse sentido, seria útil estender as intervenções educacionais aos médicos de medicina geral e familiar. (34) Por último, a educação é ainda essencial, pelo seu potencial na desmistificação de estigmas culturais e preconceitos, tanto a nível dos sistemas de saúde como a nível da sociedade em geral.

### **Custo-efetividade**

Para prever o impacto e custo-efetividade da PrEP, foram concebidos modelos matemáticos. Um exemplo destes foi o implementado na África do Sul, no qual foram considerados dois cenários, sendo que o primeiro consistia em disponibilizar PrEP para adolescentes e mulheres jovens até aos 24 anos e o segundo para indivíduos com idades entre os 15 e os 64. Constatou-se que a PrEP, quando utilizada no primeiro grupo,

permitiu uma redução da incidência anual do VIH de 36% e, no segundo grupo, de 33%. Estimou-se, também, que a prevalência de VIH em pessoas com idades dos 15 aos 49 anos, nos próximos 20 anos, será de 23% caso a PrEP não seja realizada, de 21% se for fornecida às adolescentes e mulheres jovens e de 17% se todos a receberem. (36)

Um outro estudo matemático comparou três estratégias de PrEP em mulheres sul-africanas: sem PrEP, com PrEP padrão e com PrEP de longa ação. Durante os 8 anos decorridos no estudo, concluiu-se que na estratégia sem PrEP o risco de infeção pelo VIH foi de 630 casos por 1000 mulheres, diminuiu para 540 por 1000 nas mulheres com PrEP padrão e para 510 por 1000 quando usada a PrEP de longa ação. A esperança média de vida também foi superior com o uso de PrEP (50,1 anos para PrEP padrão e 50,4 anos para PrEP de longa ação) em comparação com a estratégia de não usar PrEP (47,7 anos). A profilaxia conseguiu diminuir o número de mortes relacionadas com o VIH (15 mortes no grupo PrEP padrão e 16 no grupo PrEP de longa duração, por 1000 mulheres e 5 anos de acompanhamento). Avaliando as estratégias PrEP e a terapia TARV, as mais eficazes e económicas foram as primeiras, visto que impediram a infeção pelo VIH e, conseqüentemente, evitaram os custos relacionados com o seu tratamento e com possíveis infeções associadas. Independentemente da PrEP padrão atualmente disponível ser uma intervenção económica, os regimes de longa ação revelaram-se mais custo-efetivos e, como tal, deverão ser expandidos e otimizados. (37)

## Capítulo 4

### Riscos

Estimativas do AIDS Vaccine Advocacy Coalition (AVAC) objetivaram que 1,2 milhões de pessoas poderiam beneficiar com o uso de PrEP, contudo, em 2019, apenas 135 000 indivíduos eram utilizadores ativos, ou seja, menos de 15% daqueles que seriam favorecidos com a sua utilização. (38) Em Portugal, o número de utilizadores é de, aproximadamente, 1000 indivíduos. Pela situação pandémica vivenciada atualmente (infecção pelo vírus SARS-CoV-2), não foi possível recolher dados mais recentes sobre o número de utilizadores de PrEP. (2)

Para garantir uma implementação eficaz de PrEP, é crucial compreender as barreiras à sua utilização. (34)

### Desconhecimento

A falta de conhecimento sobre PrEP como opção preventiva é uma das principais barreiras à sua implementação. Pesquisas feitas na população geral dos EUA, entre 2009 e 2014, revelaram que apenas 6,5% destas pessoas tinham conhecimento sobre PrEP. Estudos mais recentes de grande escala ainda não estão disponíveis, mas pequenos ensaios clínicos sugerem que a consciência na população em geral permanece baixa.

A falta de adesão é especialmente mais elevada em populações em que o VIH é mais prevalente. Os indivíduos negros e latinos, os utilizadores de drogas injetáveis, as mulheres heterossexuais e as pessoas mais jovens são grupos onde a adesão é significativamente inferior, refletindo a discrepância entre esta necessidade e o risco individual.

Em relação aos profissionais de saúde, no qual o conhecimento pode ter um impacto determinante na implementação bem-sucedida, um estudo na Carolina do Norte (EUA) revelou que o baixo nível de informação é um dos principais motivos que influencia a não prescrição da PrEP. Existem desigualdades significativas entre médicos, sendo que os mais jovens parecem estar mais cientes e propensos a disponibilizar PrEP. As diferenças também são consideráveis em relação à especialidade médica. Todos os médicos com especialidade em doenças infecciosas já tinham ouvido falar desta

intervenção, em comparação com apenas 75% dos especialistas de medicina interna e medicina geral e familiar. Estes últimos revelaram ainda escasso conhecimento em relação às normas de orientação terapêutica disponíveis. É importante considerar que esta disparidade pode suscitar dúvidas em relação a que especialidade médica deve ser atribuída a prescrição de PrEP. Em Portugal, isto não se verifica, visto que a disponibilização destes fármacos é feita exclusivamente a nível hospitalar por infeciologistas. O cenário descrito pode, contudo, mudar futuramente e é importante considerar estes dados para que mais médicos e outros profissionais da área da saúde sejam capazes de aconselhar, encaminhar e até prescrever PrEP. (34)

Poderão ser úteis estratégias educacionais, incluindo panfletos, vídeos ou ferramentas *online*, que descrevam e disponibilizem opções de prevenção e auxiliem na tomada de decisão. Depoimentos de utilizadores PrEP poderão igualmente representar uma forma de sensibilização sobre esta temática. Espera-se, futuramente, que estas ferramentas orientadas para o utente sejam complementadas com estratégias semelhantes direcionadas aos profissionais de saúde. (3)

### **Receio dos efeitos adversos**

Os regimes PrEP, apesar de serem considerados seguros, não estão isentos de riscos. Preocupações com os mesmos prejudicam a adesão e estão fortemente relacionadas com a falta de informação e conhecimento.

Nos ensaios clínicos realizados, a segurança é um assunto debatido com particular interesse. A maioria revelou que a PrEP baseada em TDF/FTC tem sido bem tolerada em pessoas seronegativas para o VIH. Constatou-se que os efeitos gastrointestinais (náuseas e vómitos) são os mais comuns, mas discretos e limitados ao primeiro mês de uso. Os fármacos provocam também um decréscimo na densidade mineral óssea em cerca de 1 a 5% dos indivíduos, alteração que ocorre precocemente no tratamento e é reversível com a descontinuação do mesmo. Verificou-se que complicações renais estão igualmente associadas ao uso de TDF/FTC oral, contudo, são raras e reversíveis com a interrupção do tratamento. Estas estão descritas sobretudo em pessoas com doença renal prévia e/ou sob fármacos nefrotóxicos. (39) No que concerne às interações farmacológicas, são relativamente infrequentes e ocorrem com um número limitado de fármacos. Uma das possíveis surge com os anti-inflamatórios não-esteroides (AINES), sobretudo com o diclofenac. Existe um efeito sinérgico entre o TDF/FTC e os AINES que, quando administrados simultaneamente e por períodos relativamente prolongados, podem ainda ser mais deletérios para a função renal. (40) Os dados do estudo *Partners PrEP* (29) sugerem que o uso de TDF e TDF/FTC no início da gravidez

não está associado a taxas aumentadas de defeitos congénitos ou eventos adversos. Apesar disto, são necessários mais ensaios clínicos para avaliar a segurança destes compostos durante o período gestacional. (7,26) Recentemente, começou a avaliar-se o potencial de interações entre TDF/FTC e terapias hormonais femininas. Na Tailândia, foram analisados os parâmetros farmacocinéticos do TDF, do estradiol e da testosterona em 20 mulheres transgénero. O estudo demonstrou uma redução de 12% de TDF plasmático na presença de terapia hormonal e nenhum efeito de TDF/FTC nos níveis de estradiol. Outro ensaio clínico, que avaliou mulheres e homens transgénero sob terapia hormonal, revelou que as concentrações de TDF e FTC sanguíneas foram menores em 32% das mulheres, em comparação com a dos homens transgénero. As concentrações de estradiol não foram diferentes, comparando antes e após toma de TDF/FTC. Embora o significado clínico destas interações ainda não esteja completamente esclarecido, os dados recolhidos até ao momento permitiram inferir que a terapia hormonal feminina reduz ligeiramente os níveis de TDF/FTC. Neste contexto, verificou-se que os regimes *on demand* não são eficazes em mulheres transgénero que usam concomitantemente terapia hormonal. Dados relativos a questões farmacocinéticas da PrEP em indivíduos transmasculinos que fazem terapêuticas com testosterona ainda não estão disponíveis. (41)

A profilaxia com TAF/FTC pode provocar ganho ponderal, dislipidemia e hiperglicemia. A nível renal, não é possível excluir nefrotoxicidade quando o rim é exposto de forma contínua a este composto. Deverá ser considerada a descontinuação quando se verificam taxas de filtração glomerular inferiores a 30 ml/minuto. (22) Em relação às interações medicamentosas, não se recomenda a coadministração com certos anticonvulsivos (por exemplo, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital e fenitoína) e alguns antimicobacterianos (por exemplo, rifampicina, rifabutina, rifapentina). (42)

### **Resistências farmacológicas**

Quando utilizada corretamente, a PrEP tem baixa probabilidade de desenvolvimento de resistências farmacológicas, contudo, se a infeção VIH ocorrer antes do início da profilaxia, esse risco aumenta. O teste de rastreio do VIH pode impedir o início da PrEP em indivíduos já infetados, o que o torna uma mais-valia e também uma prioridade no controlo das resistências. (27)

Um modelo de risco de resistências baseado nos dados dos ensaios clínicos está a emergir. Quando se verifica uma elevada adesão à PrEP, a infeção é amplamente prevenida e estas raramente ocorrem. Não fazendo PrEP, a infeção pode ocorrer, mas não existe pressão do medicamento e não se desenvolvem resistências farmacológicas.

Uma adesão subótima, para além de não conferir proteção adequada contra o VIH, pode condicionar resistências aos fármacos usados. Como estes são os fármacos utilizados no tratamento do VIH, o aumento de resistências pode reduzir as opções terapêuticas quando a infeção já está estabelecida. (28)

### **Inconvenientes do uso diário de fármacos**

A toma oral diária de PrEP pode representar um inconveniente para muitas das populações em maior risco de aquisição de VIH. (26) Novos fármacos têm sido desenvolvidos com o objetivo de reduzir este problema, nomeadamente, agentes orais (islatravir), parentéricos (cabotegravir, implantes de islatravir), anticorpos amplamente neutralizantes e produtos tópicos (como o anel de dapivarina). (43) Destacam-se os seguintes:

- O anel de dapivarina tem demonstrado resultados favoráveis, como os observados no estudo *ASPIRE* e *THE RING*, em que a eficácia na prevenção contra o VIH, em comparação com o placebo, foi de 27% e 31%, respetivamente. Maior adesão foi associada a níveis mais elevados de proteção em extensões destes estudos. (44)

- O cabotegravir é um inibidor da integrase que mostrou ser bem tolerado por homens seronegativos no estudo *ÉCLAIR*. O ensaio clínico HTPN 083 demonstrou que este agente é 69% mais eficaz na prevenção do VIH em HSH e mulheres transgénero que os regimes tradicionais baseados em TDF/FTC. (40)

- O islatravir, um inibidor nucleosídeo da translocação da transcriptase reversa, tem sido proposto como injetável de longa duração e também como implante. Dois ensaios clínicos de grande escala (*INPOWER-022 e -024*) irão avaliar este composto como injetável mensal de 60 mg. Como implante, demonstrou ser viável e com capacidade de duração de, aproximadamente, um ano. (45)

- Os anticorpos amplamente neutralizantes do VIH-1 (bNabs) foram identificados há vários anos (desde 2009). O estudo *Antibody Mediated Prevention* validou o conceito dos bNabs na prevenção da infeção VIH. O VRCO1 tem sido alvo de interesse, pois demonstrou prevenir a infeção em modelos animais. Existem atualmente outros ensaios clínicos a decorrer para testar a eficácia de combinações de dois ou mais anticorpos monoclonais.

O objetivo futuro passa por expandir os regimes PrEP disponíveis e oferecer tecnologias preventivas que permitam atrair uma ampla variedade de pessoas com necessidades diferentes ao longo do seu ciclo de vida sexual. (43)

## **Perceção diminuída do risco de infeção pelo VIH**

Com a disponibilidade e utilização da PrEP, surgiram algumas preocupações relacionadas com a desinibição comportamental e o aumento de fenómenos de “compensação de risco”.

Embora nem todos os estudos sejam concordantes, alguns referem um aumento no número de IST após início da PrEP. Fenómenos de “compensação do risco” constituem uma explicação plausível para maior incidência de IST nos utilizadores, devido ao aumento de contactos sexuais, redução do uso do preservativo ou ambos. (8) Tem sido demonstrado que, à medida que a adesão aumenta, os comportamentos sexuais de risco seguem o mesmo padrão. No entanto, o sexo desprotegido pode não ser a única explicação, uma vez que estas populações já têm por si só um risco elevado para VIH e outras IST e porque, com a introdução de PrEP, verificou-se um aumento na taxa de rastreio destas. (35,46) A PrEP não confere proteção contra outras infeções para além do VIH. Como tal, existem vantagens óbvias em continuar a usar métodos de barreira, como o preservativo.

Alguns indivíduos com alta probabilidade de aquisição da infeção pelo VIH desvalorizam a sua situação e autoavaliam-se como tendo um risco inferior ao real. Estudos realizados em HSH e utilizadores de drogas injetáveis nos EUA demonstraram que em indivíduos conscientes de PrEP e do seu risco aumentado de adquirir a infeção se verificou um maior interesse na utilização deste método. A “falta de preocupação com o VIH” também foi identificada como uma barreira à adesão, especialmente evidente entre adolescentes e jovens adultos transgénero. (34,47)

É importante que os profissionais de saúde tenham consciência do possível desajuste entre o risco percebido pelo indivíduo e o seu risco real, para que não sejam desperdiçadas oportunidades de oferecer medidas eficazes com base apenas no autorrelato dos utentes.

Esforços para promover PrEP requerem uma série de intervenções complementares, incluindo atividades comunicativas e personalizadas que forneçam informações acessíveis e confiáveis para populações de alto risco. (26,33,48)

## **Estigma social**

O estigma social percebido e/ou vivenciado por indivíduos com maior probabilidade de infeção pelo VIH é uma barreira importante ao uso de PrEP. Isto pode ser resultado do

estigma histórico em relação ao VIH/SIDA, tanto pela doença em si como por estar associado a grupos de risco.

Participantes de vários estudos relataram estigma em relação à PrEP, manifestado de várias formas, incluindo estereotipagem, rejeição e discriminação, que pode ainda ser agravado por estereótipos contruídos pelos próprios profissionais de saúde.

São necessários programas que normalizem o tratamento e prevenção do VIH em pessoas de risco, indivíduos com infeção VIH, familiares e as suas comunidades, de modo a diminuir o estigma VIH/PrEP.

Informar sobre PrEP tendo em conta os preconceitos sociais associados irá contribuir para o sucesso desta intervenção. (49)

### **Falta de acesso aos cuidados médicos**

A nível individual, existem condicionantes no acesso à PrEP que são intensificadas por desigualdades socioeconómicas. Os indivíduos podem ter dificuldade no acesso às consultas por falta de transporte, restrição de tempo disponível para cuidar da sua saúde ou até mesmo por pouca perceção de cuidados médicos direcionados às suas necessidades específicas. Existem relatos de lésbicas, gays, bissexuais e pessoas transgénero sobre falta de sensibilidade e incompreensão por parte dos profissionais de saúde, o que condiciona desmotivação para as consultas.

Estratégias domiciliárias, como kits de teste VIH em casa e a existência de farmacêuticos comunitários de auxílio à prescrição, podem constituir medidas para melhorar a adesão. Estas intervenções poderão diminuir a sobrecarga nos cuidados de saúde, ao possibilitar um acompanhamento mais flexível. (34)

### **Custo**

Dados de abril de 2020, apontam que, a nível mundial, são já 75 os países com alguma forma de PrEP registada e 44 aqueles que a fornecem gratuitamente a populações de elevado risco. (50)

No entanto, existem ainda muitos locais em que a PrEP não é gratuita, o que envolve custos para os utilizadores. Sendo considerada uma forma de profilaxia, gastar dinheiro em algo que não é imediatamente visível, pode provocar uma desmotivação acrescida.

Nos EUA, dificuldades no acesso aos seguros de saúde têm sido apontadas como barreiras à adesão. Existem casos relatados de companhias de seguro que negam cobertura à PrEP. (34)

Assim sendo, os indivíduos encontram formas mais fáceis e menos dispendiosas de conseguir estes fármacos, nomeadamente, através da aquisição de PrEP *online*. Para muitos, os riscos da aquisição destes produtos via *internet* tornam-se irrelevantes quando comparados com o custo bastante mais atrativo destes fármacos não regulamentados.

### **Perigos associados à compra de PrEP *online***

Os custos significativos que a PrEP impõe, principalmente em países em que este método não é fornecido gratuitamente, podem fazer com que os indivíduos procurem soluções alternativas para este problema. Para além do custo, a preferência pela compra *online* prende-se na necessidade de controlar a estigmatização da doença e na extensão do seu uso a pessoas não elegíveis. Os meios de comunicação social têm enfatizado temas como o custo da PrEP para o estado e para os contribuintes, bem como as consequências que a mesma poderá ter no acesso a outros tratamentos. Assim sendo, ideias como estas contribuem significativamente para perpetuar o estigma social, prejudicam o acesso ao tratamento e consolidam ainda mais as desigualdades em saúde. (51)

Na *internet*, é possível adquirir genéricos PrEP a um preço bastante inferior (10 vezes menor quando comparado com medicamentos não genéricos, cujo encargo mensal é de aproximadamente 400 euros) e evitar os constrangimentos que possam surgir ao enfrentar um profissional ou instituição de saúde.

É aconselhado às pessoas que compram *online* que o façam com, pelo menos, um mês de antecedência, uma vez que estes medicamentos podem demorar algum tempo a chegar. Muito importante na sua aquisição, é a confirmação de que a encomenda contém a combinação de dois fármacos, visto que alguns dos genéricos são compostos apenas por uma das substâncias. Os potenciais utilizadores deverão ainda ser alertados para a necessidade da realização de testes de rastreio, imunizações e existência de monitorizações regulares. É crucial reforçar que não existe garantia de segurança absoluta nestes produtos, no entanto, já existem recursos que podem ajudar na monitorização clínica da PrEP, aconselhamento e rastreio de IST (por exemplo, em Portugal, o *CheckpointLX*). No Reino Unido, alguns laboratórios começaram a fazer

testes sanguíneos para verificar se os produtos adquiridos contêm a dose adequada dos fármacos. (7)

### **Falta de estudos**

As mulheres, as populações transgénero e os utilizadores de drogas injetáveis são grupos afetados negativamente pela falta de estudos.

As investigações futuras deverão preencher lacunas importantes sobre o conhecimento de PrEP e terapia antirretroviral nos homens transgénero, bem como garantir que as mulheres e os utilizadores de drogas injetáveis sejam bem representados nos ensaios clínicos que testam novos agentes. (26,52)

## Capítulo 5

### Conclusões

A PrEP é um método eficaz, seguro e custo-efetivo na prevenção da infeção pelo VIH. (39) Apesar desta panóplia de benefícios, esta profilaxia não confere proteção contra outras IST e não pode ser encarada como método contraceutivo. (27) A prevenção do VIH requer, além da PrEP, sinergia com outras medidas de prevenção já estabelecidas, como mudanças comportamentais, uso de preservativo, entre outras. Estas estratégias podem e devem ser usadas simultaneamente para melhorar os benefícios do uso de uma única estratégia isolada.

A investigação progride no sentido de otimizar e simplificar os regimes terapêuticos atuais, criar vias de administração alternativas e regimes posológicos diferentes. (43) Existe uma expectativa crescente em produtos de ação prolongada que evitem os inconvenientes da administração oral diária e adesão subótima subsequente. (26) A falta de conhecimento, tanto da população em geral como da comunidade médica, pode comprometer o sucesso dos programas de prevenção através da PrEP, pelo que é fundamental desenvolver recursos que permitam alargar, de forma concisa e transparente, a informação acerca desta abordagem. (3) Devem ser feitos esforços dirigidos à minimização do estigma e preconceito em grupos minoritários, tanto a nível comunitário como governamental. (49) Independentemente de ser disponibilizada de forma gratuita nalguns hospitais portugueses, nem todas as pessoas têm acesso pela estigmatização da doença e/ou falta de elegibilidade dos utentes. Estes conscientes obstáculos podem encorajar a aquisição de fármacos PrEP por iniciativa própria e a automedicação, comprometendo a eficácia desta intervenção pela possível adulteração dos compostos, ausência de vigilância e acompanhamento clínico. (7) Uma estratégia a ser considerada futuramente é o fornecimento da PrEP fora dos hospitais, como em centros de saúde e farmácias comunitárias.

São necessários mais estudos para avaliar a segurança da PrEP em grupos específicos que têm sido constantemente sub-representados nos ensaios clínicos. É essencial que as pesquisas se foquem nas consequências de PrEP a longo prazo e identifiquem ativamente os obstáculos que possam interferir com a adesão necessária para que a PrEP seja uma medida de saúde pública amplamente divulgada e implementada. (26,52)

A PrEP baseada no livre acesso, na informação, no aconselhamento de indivíduos em risco e no acompanhamento regular dos utilizadores tem potencial mais que demonstrado para constituir uma medida fulcral na prevenção do VIH.

## Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. HIV/AIDS [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 18]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/hiv-aids/#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/hiv-aids/#tab=tab_1)
2. DGS – Programa Nacional para a Infecção VIH e SIDA, INSA – Departamento de Doenças Infecciosas. Infecção VIH e SIDA em Portugal - 2020. Lisboa: DGS/INSA; 2020. 102 p.
3. Krakower D, Mayer KH. Engaging healthcare providers to implement HIV pre-exposure prophylaxis. *Curr Opin HIV AIDS*. 2012;7(6):593–9.
4. Kibengo FM, Ruzagira E, Katende D, Bwanika AN, Bahemuka U, Haberer JE, et al. Safety, Adherence and Acceptability of Intermittent Tenofovir/Emtricitabine as HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) among HIV-Uninfected Ugandan Volunteers Living in HIV-Serodiscordant Relationships: A Randomized, Clinical Trial. *PLoS One*. 2013;8(9):e74314.
5. Centers of Disease Control and Prevention. HIV TRANSMISSION [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 18]. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/transmission.html>
6. Marrazzo JM, Dombrowski JC, Mayer KH. Sexually transmitted infections in the era of antiretroviral-based HIV prevention: Priorities for discovery research, implementation science, and community involvement. *PLoS Med*. 2018;15(1):e1002485.
7. Grupo de Ativistas em Tratamentos. Comprar PrEP online: Utilização e vigilância. 2016.
8. Baeten J, Celum C. Systemic and topical drugs for the prevention of HIV infection: Antiretroviral pre-exposure prophylaxis. *Annu Rev Med*. 2013;64:219–32.
9. Siegler AJ, Steehler K, Sales JM, Krakower DS. A Review of HIV Pre-exposure Prophylaxis Streamlining Strategies. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2020;11.
10. Karim QA, Karim SSA, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science (80- )*. 2010;329(5996):1168–74.

11. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2587–99.
12. Edeza A, Santamaria EK, Valente PK, Gomez A, Ogunbajo A, Biello K. Experienced barriers to adherence to pre-exposure prophylaxis for HIV prevention among MSM: a systematic review and meta-ethnography of qualitative studies. *AIDS Care - Psychol Socio-Medical Asp AIDS/HIV*. 2020;
13. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. La RTU Truvada dans la prophylaxie Pré-Exposition (PrEP) au VIH établie par l'ANSM est effective [Internet]. 2016 [cited 2020 Dec 18]. Available from: <https://ansm.sante.fr/actualites/la-rtu-truvada-dans-la-prophylaxie-pre-exposition-prep-au-vih-etablie-par-lansm-est-effective>
14. Meireles P, Plankey M, Rocha M, Rojas J, Brito J, Barros H. Eligibility for Pre-exposure Prophylaxis According to Different Guidelines in a Cohort of HIV-Negative Men Who Have Sex with Men in Lisbon, Portugal. *Sex Res Soc Policy*. 2020;
15. Meireles P, Plankey M, Rocha M, Brito J, Mendão L, Barros H. Different guidelines for pre-exposure prophylaxis (PrEP) eligibility estimate HIV risk differently: An incidence study in a cohort of HIV-negative men who have sex with men, Portugal, 2014-2018. *Eurosurveillance*. 2020;25(28):pii=1900636.
16. Riddell J, Amico KR, Mayer KH. HIV Preexposure Prophylaxis: A Review. *JAMA*. 2018;319(12):1261–8.
17. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *N Engl J Med*. 2012;367(5):411–22.
18. Tobin SC. VOICE reveals the need to improve adherence in PrEP trials. *AIDS*. 2015;29(12):N9.
19. Straubinger T, Kay K, Bies R. Modeling HIV pre-exposure prophylaxis. *Front Pharmacol*. 2020;10.
20. DGS. Profilaxia de Pré-exposição da Infecção por VIH no Adulto. 2017 Nov. 20 p. Report No.: 025/2017.
21. Centers for Disease Control and Prevention: US Public Health Service. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States - 2017 Update: a clinical practice guideline. 2018 Mar. 77 p.

22. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines version 10.1. 2020 Oct. 122 p.
23. Rutstein SE, Smith DK, Dalal S, Baggaley RC, Cohen MS. Initiation, discontinuation, and restarting HIV pre-exposure prophylaxis: ongoing implementation strategies. *Lancet HIV*. 2020;
24. World Health Organization. Guideline on When to Start Antiretroviral Therapy and on Pre-Exposure Prophylaxis for HIV. Geneva: World Health Organization; 2015 Sep. 76 p.
25. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines version 9.1. 2018 Oct. 103 p.
26. Ghayda RA, Hong SH, Yang JW, Jeong GH, Lee KH, Kronbichler A, et al. A review of pre-exposure prophylaxis adherence among female sex workers. *Yonsei Med J*. 2020;61(5):349–58.
27. Wainberg M. Pre-exposure prophylaxis against HIV: pros and cons. *Retrovirology*. 2012;9(Suppl 1):16.
28. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): Effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet*. 2016;387:53–60.
29. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. *N Engl J Med*. 2012;367(5):399–410.
30. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, et al. Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012;367(5):423–34.
31. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:2083–90.
32. Molina J-M, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2237–46.
33. Storholm ED, Volk JE, Marcus JL, Silverberg MJ, Satre DD. Risk Perception, Sexual Behaviors, and PrEP Adherence Among Substance-Using Men Who Have Sex with Men: a Qualitative Study. *Prev Sci*. 2017;18:737–47.

34. Mayer KH, Agwu A, Malebranche D. Barriers to the Wider Use of Pre-exposure Prophylaxis in the United States: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2020;37:1778–811.
35. Hannaford A, Lipshie-Williams M, Starrels JL, Arnsten JH, Rizzuto J, Cohen P, et al. The Use of Online Posts to Identify Barriers to and Facilitators of HIV Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) Among Men Who Have Sex with Men: A Comparison to a Systematic Review of the Peer-Reviewed Literature. *AIDS Behav.* 2018;22:1080–95.
36. Phillips AN, Cambiano V, Johnson L, Nakagawa F, Homan R, Meyer-Rath G, et al. Potential Impact and Cost-Effectiveness of Condomless-Sex-Concentrated PrEP in KwaZulu-Natal Accounting for Drug Resistance. *J Infect Dis.* 2019;11.
37. Walensky RP, Jacobsen MM, Bekker LG, Parker RA, Wood R, Resch SC, et al. Potential Clinical and Economic Value of Long-Acting Preexposure Prophylaxis for South African Women at High-Risk for HIV Infection. *J Infect Dis.* 2016;213:1523–31.
38. Pleuhs B, Quinn KG, Walsh JL, Petroll AE, John SA. Health Care Provider Barriers to HIV Pre-Exposure Prophylaxis in the United States: A Systematic Review. *AIDS Patient Care STDS.* 2020;34(3):111–23.
39. Mistler CB, Copenhaver MM, Shrestha R. The Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) Care Cascade in People Who Inject Drugs: A Systematic Review. *AIDS Behav.* 2020;
40. Kelesidis T, Landovitz RJ. Preexposure prophylaxis for HIV prevention. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2011;8:94–103.
41. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, Baggaley R, O'Reilly KR, Koechlin FM, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS.* 2016;30(12):1973–83.
42. Descovy [package insert]. Ireland: Gilead Sciences Ireland UC; 2016.
43. Coelho LE, Torres TS, Veloso VG, Landovitz RJ, Grinsztejn B. Pre-exposure prophylaxis 2.0: new drugs and technologies in the pipeline. *Lancet HIV.* 2019;6(11):e788–99.
44. Buchbinder SP, Liu AY. Virtual CROI 2020: Highlights of epidemiology, public health, and prevention research. *Top Antivir Med.* 2020;28(2):439–54.

45. Markowitz M, Grobler JA. Islatravir for the treatment and prevention of infection with the human immunodeficiency virus type 1. *Curr Opin HIV AIDS*. 2020;15(1):27–32.
46. Mullick C, Murray J. Correlations Between Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection and Rectal Gonorrhoea Incidence in Men Who Have Sex With Men: Implications for Future HIV Preexposure Prophylaxis Trials. *J Infect Dis*. 2019;1–4.
47. Garfinkel DB, Alexander KA, McDonald-Mosley R, Willie TC, Decker MR. Predictors of HIV-related risk perception and PrEP acceptability among young adult female family planning patients. *AIDS Care - Psychol Socio-Medical Asp AIDS/HIV*. 2017;29(6):751–8.
48. Traeger MW, Schroeder SE, Wright EJ, Hellard ME, Cornelisse VJ, Doyle JS, et al. Effects of Pre-exposure Prophylaxis for the Prevention of Human Immunodeficiency Virus Infection on Sexual Risk Behavior in Men Who Have Sex with Men: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):676–86.
49. Herron PD. Current perspectives on the impact of pre-exposure prophylaxis stigma regarding men who have sex with men in the United States. *HIV/AIDS - Res Palliat Care*. 2020;12:187–92.
50. Wilby KJ, Smith AJ. A Narrative Review of Continuing Professional Development Needs for Pharmacists with Respect to Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) for Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Pharmacy*. 2020;8:10.
51. Collins LC. Pre-exposure prophylaxis (PrEP) and “risk” in the news. *J Risk Res*. 2021;1–16.
52. Poteat TC, Radix A. HIV Antiretroviral Treatment and Pre-exposure Prophylaxis in Transgender Individuals. *Drugs*. 2020;80:965–72.
53. World Health Organization. What’s the 2+1+1? Event-Driven Oral Pre-Exposure Prophylaxis To Prevent Hiv for Men Who Have Sex With Men: Update To Who’s Recommendation on Oral PrEP. Geneva: World Health Organization; 2019 Jul. 19 p.



## Apêndice

Tabela 3- Resumo dos critérios de elegibilidade e descontinuação de PrEP segundo as *guidelines* da OMS, do CDC, da EACS e da DGS. Adaptado do artigo (23)

<i>Guidelines</i>	Critérios de Elegibilidade	Descontinuação
OMS (24,53)	Todas as pessoas que são VIH negativas e têm risco substancial para adquirir a infecção, priorizando subpopulações com uma incidência anual de VIH de 3% ou mais na ausência de PrEP.	Se a pessoa já não estiver em risco e assim permanecer: continuar PrEP diariamente durante 28 dias após a última exposição ao VIH; HSH que usem um regime PrEP <i>on demand</i> devem tomar um comprimido diariamente durante 2 dias após o último ato sexual.
CDC (21)	Adultos ( $\geq 18$ anos) HSH, homens e mulheres heterossexuais, utilizadores de drogas injetáveis têm um risco substancial caso tenham um parceiro VIH positivo; IST recente; Elevado número de parceiros; Ausência ou uso inconsistente de preservativos; Profissionais do sexo; Utilizadores de drogas injetáveis com parceiro de injeção VIH positivo ou que partilhem material de preparação (agulhas, seringas...).	Discutir estratégias alternativas para a redução de risco; Documentar o estado do VIH, razão para a descontinuação, e adesão à medicação ou riscos sexuais; Continuar a medicação durante 7-10 dias após a última exposição.
EACS (22)	Adultos com risco elevado para a aquisição da infecção VIH, especificamente HSH ou populações transgénero VIH negativos que não usem preservativo consistentemente com parceiros casuais; Parceiros VIH positivos sem tratamento; IST recente, uso de PPE, ou <i>chemsex</i> pode aumentar o risco para o VIH; homens e mulheres heterossexuais VIH negativos sem uso consistente do preservativo e com múltiplos parceiros que provavelmente sejam VIH positivos e não tratados.	Continuar PrEP 7 dias após a última exposição.
DGS (20)	Pessoas que nos últimos 6 meses tiveram relações sexuais sem uso consistente do preservativo numa das seguintes situações: parceiros sexuais com estatuto VIH desconhecido e/ou diagnóstico de IST; Pessoas cujo parceiro está infetado pelo VIH, sem acompanhamento médico e/ou tratamento antirretroviral e/ou sem supressão virológica e que não usam conscientemente preservativo; Pessoas que referem uso de substâncias psicoativas durante as relações sexuais; Utilizadores de drogas injetáveis que partilham agulhas, seringas ou material de preparação; Parceiros serodiscordantes em situações de preconceção ou gravidez.	Diagnóstico de Infecção pelo VIH; Intolerância medicamentosa; Desenvolvimento de toxicidade renal e óssea; Falta de adesão ao plano de acompanhamento clínico e de monitorização laboratorial; Ausência de comportamentos de risco; Mulher grávida (quando o risco de infecção é inferior aos benefícios).

Tabela 4- Principais ensaios clínicos que avaliaram a eficácia de PrEP

Ensaio Clínico	Ano	População	Fármaco	Eficácia	Eficácia com adesão superior
<i>CAPRISA 004</i> (10)	2010	Mulheres heterossexuais	Gel vaginal de tenofovir	39%	54%
<i>iPrEx</i> (11)	2010	HSH e mulheres transgénero	TDF/FTC	44%	92%
<i>FEM-PrEP</i> (17)	2012	Mulheres heterossexuais	TDF/FTC	6%	-
<i>Partners PrEP</i> (29)	2012	Homens e Mulheres heterossexuais	TDF	67%	86%
			TDF/FTC	75%	90%
<i>TDF2</i> (30)	2012	Homens e Mulheres heterossexuais	TDF/FTC	63%	-
<i>Bangkok Tenofovir Study</i> (31)	2013	Utilizadores de drogas injetáveis	TDF	49%	74%
<i>VOICE</i> (18)	2015	Mulheres heterossexuais	TDF	-49%	45%
			TDF/FTC	-4%	17%
			Gel vaginal de TDF	14,5%	67%
<i>IPERGAY</i> (32)	2015	HSH	TDF/FTC	86%	-
<i>PROUD</i> (28)	2016	HSH e Mulheres transgénero	TDF/FTC	85%	-