

**PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO NO CONTROLE DO HIV:
UMA REVISÃO DE EFETIVIDADE E
POTENCIAIS COMPLICAÇÕES**

***PREEXPOSURE PROPHYLAXIS FOR HIV CONTROL: A REVIEW
OF EFFECTIVENESS AND POTENTIAL COMPLICATIONS***

PEDRO HENRIQUE FERNANDES BERGO, TALISSA BIANCHINI, CATHERINE
GIUSTI ALVES, ACIR RIBEIRO JÚNIOR e EDUARDA KIPPER BECK¹

MARIA HELENA RIGATTO²

RESUMO

INTRODUÇÃO. A infecção por HIV permanece sendo um problema de saúde mundial. Dessa forma, a Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) surgiu como um método complementar de prevenção. Este trabalho tem como objetivo avaliar a eficácia da PrEP contra a infecção por HIV, o contexto de resistência viral e incidência de infecções sexualmente transmissíveis. **MÉTODOS.** Revisão narrativa, com busca de artigos na plataforma PubMed, utilizando os descritores HIV AND PrEP, filtrando para artigos do tipo ensaio clínico ou coorte prospectiva, realizados em humanos, publicados

¹ Acadêmicos da Escola de Medicina da PUCRS

² Professora da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)

há, no máximo, 10 anos e em língua inglesa. **RESULTADOS.** A eficácia da PrEP contra infecção por HIV foi avaliada por 8 estudos. Elevados níveis de proteção contra o HIV foram demonstrados, com taxas de efetividade variando entre 73% e 85% considerando aderência adequada ao tratamento profilático. A resistência viral foi reportada em 7 estudos que avaliaram pacientes infectados por HIV durante o uso da PrEP, 6 deles identificaram casos de resistência viral, variando conforme os níveis de aderência obtidos e o perfil de uso dos pacientes. Um estudo feito em Montreal, Canadá, verificou maior incidência de infecções sexualmente transmissíveis em indivíduos usuários de PrEP, com um aumento generalizado de 72%. **CONCLUSÃO.** A PrEP é uma medida eficaz na proteção contra o HIV, sendo uma importante ferramenta de saúde pública no controle da doença. Apesar de sua efetividade, a PrEP não é isenta de limitações, repercutindo em riscos elevados de infecções sexualmente transmissíveis associadas e resistência viral. O papel do profissional de saúde é fundamental na indicação adequada e acompanhamento de pessoas que podem se beneficiar do uso da PrEP.

Palavras-chave: profilaxia pré-exposição; infecções por HIV; antirretrovirais.

ABSTRACT

AIMS. HIV infection is a worldwide health issue, in that scenario PrEP has emerged as a complementary method of prevention. This review aims to evaluate the effectiveness of Pre-exposure prophylaxis (PrEP) against HIV infection, the viral resistance context, and the incidence of associated sexually transmitted infections. **METHODS.** It was conducted a narrative review on the PubMed platform using the descriptors HIV AND PrEP. Included studies were clinical trials or prospective cohorts, performed in humans, published in a maximum of 10 years and in English language. **RESULTS.** The effectiveness of PrEP against HIV infection was

evaluated by 8 studies. High levels of protection against HIV have been demonstrated, with effectiveness rates varying between 73% and 85% in studies with proper adherence to the prophylactic treatment. Viral resistance was reported in 7 studies evaluating HIV-infected patients during the use of PrEP, 6 of which have identified cases of viral resistance, varying according to adherence levels achieved and patient profile. A study in Montréal, Canada, found a higher incidence of sexually transmitted infections in individuals using PrEP, with a generalized increase of 72%.

CONCLUSION. PrEP is an effective way of prevention and an important public health tool for disease control. Despite its effectiveness, PrEP has limitations: it reflects higher risks of sexually transmitted diseases and viral resistance. Health professionals play a central role indicating PrEP and following-up people who can benefit from its use.

Keywords: pre-exposure prophylaxis; HIV infection, anti-retroviral agents.

INTRODUÇÃO

Apesar do constante incentivo à proteção sexual e de tratamentos que reduzam eficientemente a carga viral, a infecção por HIV é um problema de saúde mundial. Estima-se que, em 2016, 36,7 milhões de pessoas estavam infectadas pelo vírus, sendo registradas mais de 1 milhão de mortes relacionados à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (1). No Brasil, o Rio Grande do Sul permanece como o estado com a segunda maior taxa de detecção da AIDS, com cerca de 32 casos a cada 100 mil habitantes e a sua capital, Porto Alegre, possui a maior taxa de detecção nacional, com 65,9 casos para cada 100 mil habitantes (2).

Diante desse cenário, a Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) surge como uma abordagem complementar a métodos de barreira física da transmissão sexual, por meio da administração profilática de antirretrovirais para pessoas com maior risco de exposição desprotegida. Em 2012, uma formulação que combinou Tenofovir (TNF) e Emtricitabina (FTC) foi aprovada pela Food

and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos e, no Brasil, a PrEP foi implementada no Sistema Único de Saúde (SUS) apenas em 2018 (3,4).

O objetivo do trabalho é de avaliar a eficácia da PrEP contra a infecção por HIV por meio de uma revisão da literatura, mostrando também evidências sobre a resistência viral e a incidência de outras infecções sexualmente transmissíveis associadas ao uso da terapia profilática.

MÉTODOS

Revisão narrativa, conduzida a partir da busca de literatura especializada. Foi realizada busca de artigos científicos através da plataforma PubMed. Os descritores utilizados foram: HIV AND PrEP. Os critérios de inclusão para os artigos encontrados foram: estudos do tipo ensaio clínico ou coortes prospectivas, realizados em humanos, publicados há, no máximo, 10 anos e em língua inglesa. Foram excluídos artigos que não contemplaram esses critérios. Referências de artigos incluídos em primeira análise foram consultadas para identificação de outros estudos elegíveis.

RESULTADOS

Descrição dos estudos incluídos

Dos 122 artigos encontrados em busca inicial, foram incluídos 26 artigos que atendiam a proposta da revisão por meio de análise primária de resumos. Todos os estudos incluídos nesta revisão foram ensaios clínicos ou coortes prospectivas que abordavam uma ou mais das seguintes questões relacionadas à PrEP: efetividade, infecções sexualmente transmissíveis associadas e resistência viral. Foram reportados apenas resultados referentes à terapia profilática com TNF+FTC. As populações incluídas nos estudos abordados foram: homens que fazem sexo com homens (HSH), casais sorodiscordantes e mulheres heterossexuais. De maneira geral, quando

reportada, apenas medidas de aderência à PrEP baseadas em testagem de níveis plasmáticos de TNF+FTC foram consideradas.

Efetividade quanto à proteção contra a infecção por HIV

A eficácia da PrEP contra aquisição de infecção por HIV foi avaliada por 8 ensaios clínicos, envolvendo um total de 21896 pacientes, dos quais 8958 (40%) receberam PrEP composta por regime de TNF+FTC, com resultados reportados na Tabela 1 (4–11). De maneira geral, os estudos analisados demonstraram elevados níveis de proteção contra o HIV, com taxas de efetividade variando entre 73% e 85% nos estudos que obtiveram aderência adequada ao tratamento profilático (4–7,9,10). Apenas dois estudos demonstraram taxas inconclusivas ou extremamente baixas de efetividade do regime profilático (FEM-PrEP e VOICE, respectivamente) tendo seus resultados atribuídos a uma baixa taxa de aderência à PrEP (8,11). De maneira geral, a efetividade da PrEP permaneceu conservada em análises de subgrupo quanto a sexo e idade. Além disso, nos estudos que obtiveram níveis adequados de aderência medicamentosa, a efetividade da PrEP manteve-se relativamente uniforme frente às diversas populações estudadas (4–7,9,10).

Resistência viral

A resistência viral foi avaliada em 7 ensaios clínicos para pacientes que adquiriram a infecção por HIV durante o uso da PrEP (4–6,8–12). Os estudos analisaram mutações nas posições K65R e K70R, conferindo resistência para TDF além de M184V e M184I, conferindo resistência para FTC. Dentre estes, 6 ensaios identificaram casos de resistência viral associadas a soroconversão durante o uso da PrEP. Em geral, a taxa de resistência viral reportada nos estudos variou significativamente conforme os níveis de aderência obtidos e o perfil de uso dos pacientes que sofreram soroconversão. O ensaio PROUD demonstrou que 2 de 3 pacientes (67%) com testes positivos durante a visita de quarta semana apresentavam

mutações na transcriptase reversa que conferiam resistência a FTC (9). O estudo FEM-PrEP, notório por ter obtido baixos níveis de aderência, reportou 4 casos de resistência viral em mulheres que sofreram soroconversão durante o estudo, sendo todos os casos de resistência associados a mutações que conferem resistência a FTC (M184V e M184I) (11). Por fim, o ensaio conduzido por Baeten e colaboradores demonstrou taxas de resistência elevadas em pacientes que tiveram soroconversão tardia ao início da terapia, recebendo o regime mesmo estando infectados. Por outro lado, pacientes infectados identificados no processo de randomização de placebo para PrEP não apresentaram evidência de resistência viral pelos métodos empregados (5).

Infecções sexualmente transmissíveis (IST)

Entre a população que utiliza utilizadora de PrEP, a percepção de que há menor chance de contrair HIV pode potencializar a prática de comportamentos de risco, como o maior número de parceiros e a não utilização de preservativos. Nesse sentido, taxas elevadas de sexo desprotegido já foram efetivamente demonstradas em usuários de PrEP (13). Um estudo que acompanhou HSH, usuários de PrEP, por 12 meses, em Montreal, Canadá, verificou maior incidência de infecções sexualmente transmissíveis nesses indivíduos, com um aumento generalizado de 72%. Aumento esse que superou as taxas de aquisição de ISTs em usuários de Profilaxia Pós-Exposição (PEP). A ISTs com maior aumento em incidência na população do estudo foi a forma anal da infecção por *Chlamydia trachomatis* (14). Nota-se que os maiores riscos de infecção são observados em doenças assintomáticas. Por esse motivo, infecções por *Neisseria gonorrhoeae* são mais prevalentes em sítio anal e oral comparado a forma uretral. Esta última é uma doença bastante sintomática, tornando o portador menos suscetível a relacionar-se sem preservativo, uma vez que a presença de sintomas como corrimento uretral e disúria

são sinais de alarme. A infecção por *C. trachomatis* anal e uretral costuma ser assintomática, com risco de infecção elevado (15).

Esse cenário é perigoso diante do aumento generalizado do diagnóstico de ISTs. A sífilis, por exemplo, no Brasil, obteve um aumento de 2.000% em 6 anos, segundo dados do Ministério da Saúde, e inclui apresentações complicadas, como a sífilis ocular e em sistema nervoso central, que pode causar, entre outras complicações, a perda de visão (16). Além disso, há o desenvolvimento de formas resistentes, como foi observado em casos de *Neisseria gonorrhoeae* (17).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências analisadas nessa revisão indicam que a PrEP é uma medida de alta efetividade na proteção contra o HIV, podendo ser uma poderosa ferramenta de saúde pública no controle da infecção e suas comorbidades. No entanto, apesar de sua eficácia, a terapia profilática não é uma medida isenta de riscos. Entre as limitações da PrEP encontram-se o potencial aumento de resistência viral em certos pacientes, a elevada taxa de ISTs associadas ao aumento do comportamento de risco e a própria toxicidade dos medicamentos.

O uso da PrEP foi regulamentado no Brasil em 2017 e entrou em vigor em 2018, focando especialmente em populações prioritárias: homens que fazem sexo com homens, pessoas trans, profissionais do sexo e parceiros em situação sorodiscordante. Desafios importantes na implementação da PrEP como medida de saúde pública se encontram na divulgação da disponibilidade da mesma para as populações indicadas, seguimento de pacientes em uso da terapia e no reforço de medidas e estratégias complementares, como o uso de preservativo, vacinação, testes rápidos e a detecção precoce das infecções. Dessa maneira, profissionais de saúde tem papel fundamental na identificação e aconselhamento de pessoas em risco elevado que podem se beneficiar do uso da PrEP.

REFERÊNCIAS:

1. UNAIDS 2016. GLOBAL AIDS UPDATE [Internet]. [cited 2018 May 29]. Available from: http://www.who.int/hiv/pub/arv/global-AIDS-update-2016_en.pdf?ua=1
2. Saúde S de E de. Situação da Epidemia de HIV/Aids. [cited 2018 May 29]; Available from: <http://atencabasica.saude.rs.gov.br/upload/arquivos/201712/05161516-situacao-da-epidemia-de-hiv-aids-2017.pdf>
3. Riddell J, IV, Amico K, KH M. Hiv preexposure prophylaxis: A review. JAMA [Internet]. 2018 Mar 27;319(12):1261–8.
4. 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 [Internet]. 2012;367(5):399–410.
5. Baeten JM, Donnell D, Mugo NR, Ndase P, Thomas KK, Campbell JD, et al. Single-Agent Tenofovir versus Combination Emtricitabine/Tenofovir for Pre-Exposure Prophylaxis against HIV-1 Acquisition: A Randomized Trial. Lancet Infect Dis [Internet]. 2014 Nov 7;14(11):1055–64.
6. 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 [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2010 Nov 23;363(27):2587–99.
7. HEFFRON R, MUGO N, WERE E, KIARIE J, BUKUSI EA, MUJUGIRA A, et al. PrEP is Efficacious for HIV-1 prevention among Women using DMPA for Contraception. AIDS [Internet]. 2014 Nov 28;28(18):2771–6.
8. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodhi N, Nair G, et al. Tenofovir-Based Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. N Engl J Med [Internet]. 2015;372(6):509–18.
9. 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 [Internet]. McCormack et al. Open Access article distributed under the terms of CC BY; 2016;387(10013):53–60.
10. 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 [Internet]. 2015;373(23):2237–46.

11. 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* [Internet]. 2012;367(5):411–22.
12. Sivay M V., Li M, Piwowar-Manning E, Zhang Y, Hudelson SE, Marzinke MA, et al. Characterization of HIV Seroconverters in a TDF/FTC PrEP Study: HPTN 067/ADAPT. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75(3):271–9.
13. Liu AY, Cohen SE, Vittinghoff E, Anderson PL, Doblecki-Lewis S, Bacon O, et al. HIV Pre-Exposure Prophylaxis Integrated with Municipal and Community Based Sexual Health Services. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2016 Jan;176(1):75–84.
14. Nguyen V-K, Greenwald ZR, Trottier H, Cadieux M, Goyette A, Beauchemin M, et al. Incidence of sexually transmitted infections before and after pre-exposure prophylaxis for HIV. *AIDS* [Internet]. Lippincott Williams & Wilkins; 2018 Feb 20;32(4):523–30.
15. Kent CK, Chaw JK, Wong W, Liska S, Gibson S, Hubbard G, et al. Prevalence of Rectal, Urethral, and Pharyngeal Chlamydia and Gonorrhea Detected in 2 Clinical Settings among Men Who Have Sex with Men: San Francisco, California, 2003. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005 Jul 1;41(1):67–74.
16. Woolston S, Cohen SE, Fanfair RN, Lewis SC, Marra CM, Golden MR. A Cluster of Ocular Syphilis Cases — Seattle, Washington, and San Francisco, California, 2014–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2015 Oct 16;64(40):1150–1.
17. Center for Disease Control. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. 2013; Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/index.html>

TABELA 1

Tabela 1: Descrição dos estudos incluídos quanto a população estudada, níveis de aderência ao regime estimados via amostragem de níveis plasmáticos do composto, número de participantes recebendo TNF+FTC e efetividade contra infecção por HIV.

Estudo	População	Aderência	N	Efetividade
Partners PrEP	CS	92.1%	1579	84%
iPrEx Trial	HSH	90%	1251	73%
PROUD	HSH	~	544	86%
PrEP is efficacious for HIV-1 prevention among Women using DMPA for Contraception	MH//CS	~	1164	75%
Single-agent tenofovir versus combination emtricitabine plus tenofovir for pre-exposure prophylaxis for HIV-1 acquisition: an update of data from a randomised, double-blind, phase 3 trial	CS	> 80%	2212	> 85%
FEM-PrEP	MH	~35%	1024	~
VOICE	MH	29%	985	4.4%
IPERGAY	HSH	86%	199	82%

CS = Casais Sorodiscordantes, HSH = Homens que fazem Sexo com Homens, MH = Mulheres Heterossexuais.