

## Profilaxia Pré-Exposição ao VIH

Alexandre Miroux Catarino<sup>1</sup>, João Borges-Costa<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Médico Interno de Dermatovenereologia/Resident of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Dermatovenereologia/Consultant, Dermatology and Venereology, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

<sup>3</sup>Professor Auxiliar Convidado de Dermatologia e Venereologia/Associated Professor, Dermatology and Venereology, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>4</sup>Professor Auxiliar Convidado de Microbiologia/Professor, Microbiology, Instituto de Higiene e Medicina Tropical da Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

**RESUMO** – A incidência de novas infeções pelo VIH permanece elevada apesar dos esforços implementados no diagnóstico e tratamento precoce na última década. Na Europa Ocidental e nos países onde o acesso aos cuidados de saúde não é um obstáculo, têm-se verificado alterações da epidemiologia. O subgrupo dos homens que tem sexo com homens tem sido particularmente visado e Portugal não é exceção. Em 2015, pela primeira vez desde 1984 mais de 50% dos diagnósticos de infeção VIH em homens foi feito neste grupo e representam 69,7% dos diagnósticos em indivíduos, homens ou mulheres, com idade inferior a 30 anos. Esta realidade obrigou a pensar em novas formas de atuação, onde se insere o conceito de profilaxia pré-exposição ao VIH que é já uma realidade em alguns países. Neste artigo é feita uma revisão dos conhecimentos atuais sobre o tema. Os dermatovenereologistas deverão estar alertas para um possível aumento de incidência de outras infeções sexualmente transmissíveis no contexto desta profilaxia por poder facilitar a adoção de comportamentos de risco.

**PALAVRAS-CHAVE** – Doenças Sexualmente Transmissíveis; Fármacos Anti-HIV; Infeções por VIH; Profilaxia Pré-Exposição.

## HIV Pre-Exposure Prophylaxis

**ABSTRACT** – The incidence of new HIV infections remains high despite efforts in early diagnosis and treatment in the last decade. In Western Europe and in countries where access to health care is not an obstacle, there have been changes in epidemiology. The subgroup of men who have sex with men has been particularly targeted and Portugal is no exception. In 2015, for the first time since 1984, more than 50% of the diagnoses of HIV infection in men were made in this group and represent 69.7% of the diagnoses in individuals, men or women, under the age of 30 years. This reality has forced to think about new ways of acting including the concept of pre-exposure prophylaxis to HIV, which is already a reality in some countries. In this article the authors review the current knowledge on the subject. Dermatologists and Venereologists should be alert to a possible increase in the incidence of other sexually transmitted infections as, in the context of this prophylaxis the adoption of risk behaviours may potentially facilitate transmission of new infections.

**KEYWORDS** – Anti-HIV Agents; HIV Infections; Pre-Exposure Prophylaxis; Sexually Transmitted Diseases.

O número de casos de infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) na Europa continua a aumentar apesar dos esforços no diagnóstico e tratamento.<sup>1</sup> Em 2015 estimavam-se 36,7 milhões de pessoas infetadas com o vírus, mais de 2 milhões de novas infeções e 1,1 milhões de mortes associadas à SIDA.<sup>2</sup> Em Portugal, em 2015, foram

diagnosticados 990 novos casos, maioritariamente homens (2,7 homens para uma mulher). Os homens que têm sexo com homens (HSH) representaram pela primeira vez desde 1984 a maioria dos novos diagnósticos em homens (53,8%), e representam 69,7 % do total de casos diagnosticados em indivíduos com idade inferior a 30 anos.<sup>3</sup> O tratamento tem

**Correspondência:** Alexandre Miroux Catarino  
**E-mail:** alexandre\_catarino@hotmail.com

**Recebido/Received**  
25 Fevereiro/February 2017  
**Aceite/Accepted**  
13 Abril/April 2017

## Artigo de Revisão

elevados custos económicos, sendo que em 2016, os medicamentos para o VIH/SIDA representaram 24,37% dos gastos em medicamentos hospitalares.<sup>4</sup>

A terapia antirretroviral (TARV) veio revolucionar o tratamento da infecção VIH. Os avanços na TARV nos últimos anos levaram a uma melhoria significativa da esperança de vida em VIH positivos que se aproxima da dos indivíduos VIH negativos.<sup>5</sup> Após o foco no uso do preservativo como forma de prevenção de transmissão do VIH, o facto de se ter verificado de que a terapia TARV pela supressão da carga viral para níveis indetectáveis reduzia o risco de transmissão do vírus, levou a que fosse adotada a estratégia de diagnóstico e tratamento precoce de indivíduos seropositivos para VIH como forma principal de prevenção de novos contágios.<sup>6</sup> Apesar dos esforços, com o objetivo 90/90/90 para 2020 proposto pela “the United Joint Nations Programme on HIV/AIDS” (UNAIDS) - 90% de indivíduos diagnosticados, 90% de tratados e 90 % com carga viral indetectável - elevadas incidências de novas infeções VIH têm sido reportadas principalmente no grupo de risco de HSH.<sup>7,8</sup> Enquanto na Europa de Leste, entre outros fatores, a ausência de diagnóstico precoce, o não acesso à medicação, o uso de drogas injetáveis, tem grande relevância na incidência de infecção VIH, na Europa Ocidental a incidência de novos diagnósticos é particularmente relevante nos HSH, apesar do acesso fácil a cuidados de saúde e tratamento.<sup>9</sup> Neste grupo populacional a incidência de infecção VIH e infeções sexualmente transmissíveis (IST) tem aumentado desde 2005,<sup>10</sup> talvez pela perceção da infeção pelo VIH como doença crónica e a ideia de que carga viral indetectável reduz o risco de transmissão sexual a zero, o que levou a diminuição do uso do preservativo.<sup>11,12</sup>

A elevada incidência de IST com consequentes processos inflamatórios e lesões da mucosa podem reduzir o benefício da TARV como forma de prevenção.<sup>13</sup> Neste contexto epidemiológico, após a existência da profilaxia pós-exposição, a profilaxia pré-exposição (PrEP) surgiu como nova estratégia para reduzir a epidemia de VIH em grupos de elevado risco.

A PrEP pressupõe o uso de TARV como forma de prevenção de infeção pelo VIH em grupos com comportamentos

de elevado risco, em associação a outras medidas preventivas.<sup>14</sup> Têm sido realizados diferentes estudos com PrEP sistémicos em vários grupos de risco: parceiros sero-discordantes, HSH, utilizadores de drogas injetáveis (UDI), mulheres heterossexuais. A medicação utilizada foi o tenofovir disoproxil fumarato (TDF) sozinho ou em combinação com emtricitabina (FTC) em toma única diária.<sup>15</sup>

A eficácia demonstrada nos estudos variou de 6 a 86 %. A menor eficácia ocorreu no sexo vaginal (6-75% redução risco relativo (RRR)). As maiores taxas de eficácia são encontradas em HSH (44-86% RRR),<sup>16-18</sup> possivelmente porque maiores concentrações de PrEP são encontrados no tecido rectal face ao tecido vaginal.<sup>19</sup> Em UDI a RRR foi de 49%.<sup>20</sup> A eficácia ultrapassou os 90% quando eram detetados níveis de TDF no plasma, revelando a importância da adesão terapêutica para a eficácia da profilaxia.<sup>21</sup> O estudo francês IPERGAY mostrou elevada eficácia (86% RRR) da profilaxia realizada apenas aquando da ocorrência de evento de risco, com toma de dose dupla duas a 24 horas antes do evento seguida de uma dose às 24 e 48 horas após toma inicial.<sup>18</sup> Esta estratégia posológica pretendia aumentar a adesão terapêutica, reduzir potenciais efeitos adversos e reduzir custos.<sup>22</sup> No estudo Inglês PROUD conclui-se que seria necessário tratar 13 indivíduos HSH com história de sexo anal sem preservativo nos 90 dias anteriores, durante um ano, para evitar uma nova infeção por VIH.<sup>17</sup> No estudo IPERGAY esse número seria de 18. Estão em curso vários estudos com outros fármacos.

Os estudos têm demonstrado um perfil de segurança favorável. Os efeitos secundários mais frequentes são gastrointestinais e ocorrem em 1-18,5% dos indivíduos.<sup>15</sup> A resistência à PrEP é raramente observada em seroconvertedores pós aleatorização nos estudos e parece resultar de resistências existentes na comunidade e não induzidas pelo TDF/FTC.<sup>23</sup> É fundamental que o medicamento não seja iniciado durante uma infeção aguda de forma a evitar o desenvolvimento de estirpes resistentes. Nos estudos, verificou-se uma elevada taxa de incidência de outras ISTs (32-38% do estudo IPERGAY e 57% no estudo PROUD) neste grupo de risco, mas não se observou uma alteração dos comportamentos

**Tabela 1 - Quadro resumo PrEP – Eficácia, Efeitos Secundários e incidência de ISTs**

Eficácia PrEP em HSH	44 – 86% <sup>16-18</sup>
Eficácia PrEP em HSH com níveis detetáveis do medicamento no plasma	> 90% <sup>21</sup>
Reações adversas / Efeitos secundários	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia) em 1 – 18,5% dos indivíduos no primeiro mês</li> <li>• Redução da densidade mineral óssea<sup>29</sup></li> <li>• Lesão renal aguda reversível</li> </ul>
Incidência de IST num ano em indivíduos sob PrEP na vida real <sup>26</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50% IST</li> <li>• 33% IST retal</li> <li>• 33% <i>Chlamydia trachomatis</i></li> <li>• 28% Gonorreia</li> <li>• 5,5% Sífilis</li> </ul>

de risco e uma desinibição pela sensação de proteção oferecida pela PrEP.<sup>24,25</sup> No entanto, os indivíduos não estariam cientes se estariam medicados com PrEP ou placebo e era realizada educação sexual. O potencial para redução do uso do preservativo em indivíduos sob PrEP parece assim existir, como referido em 41% num estudo de acompanhamento da PrEP na prática clínica,<sup>26</sup> e deverá ser realizada uma vigilância da sua eficácia e riscos. Kojima et al realizaram uma metanálise para comparar a incidência de IST em HSH sob PrEP e HSH não medicados com PrEP, e concluíram que os HSH sob PrEP tinham um risco 25,3 vezes superior de contraírem *Neisseria gonorrhoeae*, 11,2 vezes superior de infeção por *Chlamydia trachomatis* e um risco 44,6 vezes superior de infeção por sífilis em comparação com HSH não medicados com PrEP.<sup>27</sup> A análise destes resultados tem algumas limitações, nomeadamente a seleção de indivíduos com comportamentos sexuais de maior risco para os estudos da PrEP. Verificaram-se também elevadas incidências de IST durante o acompanhamento de doentes sob PrEP fora dos estudos, no entanto a ausência de grupos controlo não permite fazer associações.<sup>26</sup>

A PrEP foi aprovada pela Food and Drug Administration nos Estados Unidos da América em 2012. Na Europa, a França foi o primeiro país a disponibilizar e compartilhar a 100% a medicação em janeiro de 2016, enquanto a agência europeia do medicamento (European Medicines Agency) aprovou a associação TDF/FTC como forma de prevenção da aquisição do VIH apenas em julho de 2016. Em Portugal, o PrEP poderá ser uma realidade a breve trecho.

O custo da PrEP tem sido um aspeto a que se tem dado importância e as análises custo benefício não são fáceis de realizar. O uso da terapêutica apenas aquando do comportamento de risco poderá reduzir os custos com o fármaco em 50% de acordo com o estudo IPERGAY. A existência de genérico do TDF/FTC e a capacidade das agências do medicamento nacionais em negociar os preços serão importantes na redução dos custos e na disponibilização desta terapêutica.

A implementação da PrEP obrigará a uma educação para a saúde adequada, tanto em relação à forma de posologia terapêutica quanto à educação sexual, de forma a evitar o aumento de incidências de outras IST.<sup>28</sup> Serão também necessários rastreios periódicos para o VIH e acompanhamento clínico para monitorização de eventuais resistências e efeitos secundários.<sup>23</sup>

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

### REFERÊNCIAS

1. Gökengin D, Oprea C, Uysal S, Begovac J. The growing HIV epidemic in Central Europe: a neglected issue? *J Virus Erad.* 2016; 2:156-61.
2. UNAIDS. Fact Sheet [accessed November 2016]. Available from: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf)2016.
3. Infeção VIH/SIDA: a situação em Portugal a 31 de dezembro de 2015. Unidade de Referência e Vigilância Epidemiológica, Departamento de Doenças Infecciosas. [accessed November 2016]. Available from: <http://hdl.handle.net/10400.18/4101>
4. Infarmed. Benchmarking do medicamento hospitalar - Medicamentos VIH/SIDA, 2016. [accessed November 2016]. Available from: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/farmacia-hospitalar/medicamentos-vih/sida>
5. May MT, Gompels M, Delpech V, Porter K, Orkin C, Kegg S, et al. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS.* 2014; 28:1193-202.
6. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011; 365:493-505.
7. van Griensven F, de Lind van Wijngaarden JW, Baral S, Grulich A. The global epidemic of HIV infection among men who have sex with men. *Curr Opin HIV AIDS.* 2009;4(4):300-7.
8. Jamieson D, Kellerman SE. The 90 90 90 strategy to end the HIV Pandemic by 2030: Can the supply chain handle it? *J Int AIDS Soc.* 2016; 19:20917.
9. McCormack SM, Nosedá V, Molina JM. PrEP in Europe - expectations, opportunities and barriers. *J Int AIDS Soc.* 2016; 19(Suppl 6):21103.
10. Hughes G, Field N. The epidemiology of sexually transmitted infections in the UK: impact of behavior, services and interventions. *Future Microbiol.* 2015; 10:35-51.
11. Kalichman SC, Price D, Eaton LA, Burnham K, Sullivan M, Finneran S, et al. Diminishing perceived threat of AIDS and increasing sexual risks of HIV among men who have sex with men, 1997-2015. *Arch Sex Behav.* 2017 (in press).
12. Kalichman SC, Eaton L, Cain D, Cherry C, Fuhrel A, Kaufman M, et al. Changes in HIV treatment beliefs and sexual risk behaviors among gay and bisexual men, 1997-2005. *Health Psychol.* 2007; 26:650-6.
13. Jansen K, Schmidt AJ, Drewes J, Bremer V, Marcus U. Increased incidence of syphilis in men who have sex with men and risk management strategies, Germany, 2015. *Euro Surveill.* 2016; 21(43).
14. Tetteh RA, Yankey BA, Nartey ET, Lartey M, Leufkens HG, Dodoo AN. Pre-Exposure Prophylaxis for HIV Prevention: Safety Concerns. *Drug Saf.* 2017 (in press).
15. Pinner CD, Boesecke C, Zink A, Jessen H, Stellbrink HJ, Rockstroh JK, et al. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP):

## Artigo de Revisão

- a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans. *Infection*. 2016; 44:151-8.
16. 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; 363:2587-99.
  17. 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.
  18. Molina JM, 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; 373:2237-46.
  19. Patterson KB, Prince HA, Kraft E, Jenkins AJ, Shaheen NJ, Rooney JF, et al. Penetration of tenofovir and emtricitabine in mucosal tissues: implications for prevention of HIV-1 transmission. *Sci Transl Med*. 2011; 3:112re4.
  20. 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.
  21. Anderson PL, Glidden DV, Liu A, Buchbinder S, Lama JR, Guanira JV, et al. Emtricitabine-tenofovir concentrations and pre-exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with men. *Sci Transl Med*. 2012; 4:151ra25.
  22. Anderson PL, Garcia-Lerma JG, Heneine W. Nondaily preexposure prophylaxis for HIV prevention. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016; 11:94-101.
  23. Knox DC, Anderson PL, Harrigan PR, Tan DH. Multidrug-Resistant HIV-1 Infection despite Preexposure Prophylaxis. *N Engl J Med*. 2017; 376:501-2.
  24. Sagaon-Teyssier L, Suzan-Monti M, Demoulin B, Capitant C, Lorente N, Preau M, et al. Uptake of PrEP and condom and sexual risk behavior among MSM during the ANRS IPERGAY trial. *AIDS Care*. 2016; 28 (Suppl 1):48-55.
  25. Marcus JL, Glidden DV, Mayer KH, Liu AY, Buchbinder SP, Amico KR, et al. No evidence of sexual risk compensation in the iPrEx trial of daily oral hiv preexposure prophylaxis. *PLoS ONE*. 2013; 8:e81997.
  26. Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T, Blechinger D, Nguyen DP, Follansbee S, et al. No New HIV infections with increasing use of HIV preexposure prophylaxis in a clinical practice setting. *Clin Infect Dis*. 2015; 61:1601-3.
  27. Kojima N, Davey DJ, Klausner JD. Pre-exposure prophylaxis for HIV infection and new sexually transmitted infections among men who have sex with men. *AIDS*. 2016; 30:2251-2.
  28. Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T, Hare CB. Incident Hepatitis C Virus Infections Among Users of HIV Preexposure Prophylaxis in a Clinical Practice Setting. *Clin Infect Dis*. 2015; 60:1728-9.
  29. Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, Irvin R, Mulligan K, Mayer K, et al. Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco. *PLoS One*. 2011; 6:e23688.