



UAlg

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS

***PrEP (PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO) NO
HIV: PERSPETIVAS ATUAIS E FUTURAS***

André Filipe de Palma Marmelo

Dissertação

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação do Prof. Doutor João Rocha (FFUL) e
co-orientação da Prof. Doutora Isabel Ramalinho

2017



UAAlg

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS

***PrEP (PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO) NO
HIV: PERSPETIVAS ATUAIS E FUTURAS***

André Filipe de Palma Marmelo

Dissertação

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação do Prof. Doutor João Rocha (FFUL) e
co-orientação da Prof. Doutora Isabel Ramalhinho

2017

PrEP (PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO) NO HIV: PERSPETIVAS ATUAIS E FUTURAS

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam na listagem de referências bibliográficas incluída neste trabalho.

Copyright©

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Não seria justo começar estes agradecimentos sem uma palavra aos grandes responsáveis por ter chegado onde estou hoje, por todo o meu trajeto: os meus pais. Um gigante obrigado.

De seguida, à universidade do Algarve e aos docentes e responsáveis pelo Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Foram eles que me tornaram o (futuro) farmacêutico que sou e que me transmitiram, da melhor forma possível, a sua enorme bagagem, tanto a nível de conhecimentos como a nível humano.

Ao Prof. Doutor João Rocha e à Prof. Doutora Isabel Ramalinho por toda a orientação e paciência durante esta etapa.

À Farmácia Carrilho e ao Hospital das Forças Armadas – Polo de Lisboa pela oportunidade de estágio e por todo o saber transmitido.

Um bem haja a todos e um muito obrigado.

Resumo

O vírus do HIV continua, após 30 anos desde o primeiro caso, a ser motivo de preocupação para a saúde pública mundial. Estima-se que, desde o começo da propagação da doença, tenham sido infetadas com o vírus cerca de 70 milhões de pessoas em todo o mundo, resultando na morte de 35 milhões de pessoas (OMS); em Portugal, só no ano de 2014, foram infetadas com o vírus cerca de 1476 pessoas, declarando-se 457 óbitos (DGS).

Muito se fez entretanto, por governos e organizações não-governamentais, para travar o vírus. O método de prevenção mais difundido em todo o mundo – o preservativo – garante uma redução da probabilidade de seroconversão que varia entre os 90% e os 95% (Handbook of Nonprescription Drugs).

No entanto isso tem-se provado insuficiente para travar a epidemia. O uso do preservativo, embora seguro, não é completamente fiável, e nem sempre utilizado durante o contato sexual, quer seja por razões religiosas, culturais, sociais, ou por simples descuido humano no momento da relação.

Foram portanto necessárias novas medidas de combate à transmissão do vírus do HIV. Em Julho de 2012, a FDA, autoridade responsável pelo medicamento nos Estados Unidos da América, aprovou, pela primeira vez, a utilização de um fármaco antiviral na diminuição do risco de transmissão do HIV. Este fármaco (Truvada® – emtricitabina e tenofovir disoproxil) seria utilizado por pessoas não-seropositivas antes do contacto com o vírus, de forma a diminuir o risco de transmissão do mesmo. A esta medida designou-se o nome de Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP). (FDA)

Esta nova abordagem pode ser o passo determinante na erradicação de um vírus que tende a persistir, causando consequências catastróficas, não só a nível de óbitos e doentes infetados, como de recursos económicos e humanos empregues numa doença altamente perigosa e que foi perdendo, gradualmente, espaço de debate na sociedade contemporânea.

Palavras-chave: HIV, profilaxia, PrEP, Truvada®

Abstract

The HIV virus still remains, after 30 years since the first documented case, motive of worrisome for the international health community. The numbers show that 70 million people worldwide were infected, since the beginning of the disease, resulting in the death of 35 million people (WHO); in Portugal, only in the year of 2014, 1476 people were infected, resulting in 457 deaths (DGS).

Meanwhile, a lot has been done, by governments and non-government organizations, to stop the virus' spread. The condom, considered the more efficient method to prevent an infection, guarantees a decrease in the probability of seroconversion which varies between 90% and 95% (Handbook of Nonprescription Drugs).

However, that has been proved insufficient so stop this epidemic. The use of condoms, while relatively safe, is not completely reliable, and not always used during sexual intercourse, either by social, religious or cultural reasons, or simply for oversight of the moment.

Because of that, new ways to fight the HIV transmission were necessary. In July of 2012, the FDA (Food and Drug Administration), approved, for the first time ever, the use of an antiviral drug in reducing the risk of HIV's transmission. That drug (Truvada® – emtricitabine and tenofovir disoproxil) would be used by non-seropositive persons even before the possible contact with the virus, in a way that could prevent and diminish the risk of the HIV's transmission. To this measure it was called Pre-Exposure Prophylaxis (or PrEP). (FDA)

This new approach can be the final step to eradicate a virus that tends to persist and to cause catastrophic consequences, not only at the number of deaths and infections, but also human and economic resources put at used for this dangerous disease, a disease that, slowly and gradually, lost a place of debate in the contemporary society.

Keywords: HIV, prophylaxis, PrEP, Truvada®

Índice

1. INTRODUÇÃO	1
O Vírus HIV.....	1
Nota Histórica do Vírus	2
O Ciclo Celular do Vírus do HIV	4
Dados epidemiológicos.....	6
Terapêutica do HIV	9
2. MÉTODOS.....	17
3. PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO (PrEP) NO VÍRUS HIV	18
Evidência Científica.....	19
4. ASPECTOS CLÍNICOS DA PrEP	29
Eficácia	29
Resistência	31
Segurança e Toxicidade	34
Comportamentos de Risco e Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)	36
5. PERSPECTIVA ECONÓMICA DA PrEP	38
6. CONTEXTO SOCIAL DA PrEP.....	48
7. O FUTURO DA PrEP E DO HIV.....	51
O papel do farmacêutico na PrEP	51
PrEP em Portugal: Para Quando?	52
8. CONCLUSÃO	55
9. BIBLIOGRAFIA.....	58
Anexo I.....	64

Índice de Figuras

Figura 1.1 – Esquema representativo do ciclo de vida do vírus do HIV.....	5
Figura 1.2 – Ciclo de vida do vírus do HIV e alvos terapêuticos da terapia antirretroviral.....	10

Índice de Quadros

Quadro 1.1 – Características gerais dos Inibidores da Transcriptase Reversa dos Nucleótidos e Nucleósidos.....	11
Quadro 1.2 – Características gerais dos Inibidores da Transcriptase Reversa dos Não Nucleótidos.....	13
Quadro 1.3 – Características gerais dos Inibidores da Protease.....	15

Índice de Tabelas

Tabela 3.1 – Caraterísticas do estudo Partner’s PrEP, segundo as caraterísticas do casal.....	24
Tabela 3.2 – Caraterísticas do estudo Partner’s PrEP, segundo o estado serológico do parceiro.....	25
Tabela 4.1 – Comparação de quatro estudos de eficácia e segurança da PrEP	30
Tabela 4.2 – Comparação de cinco estudos sobre a PrEP e o desenvolvimento de resistências.....	32
Tabela 4.3 – Proporção das IST diagnosticadas antes e durante um estudo de utilização de PrEP em homens em Seattle.....	37
Tabela 5.1 – Sumário dos parâmetros do estudo de custo-benefício da implementação da PrEP numa população rural africana.....	39
Tabela 5.2 – Custo-benefício das intervenção profiláticas em relação à terapêutica	40
Tabela 5.3 – Sumário dos parâmetros gerais do estudo de custo-benefício em HSH nos EUA.....	42
Tabela 5.4 – Custo-benefício das diversas estratégias de PrEP num período de 20 anos numa população HSH dos EUA.....	44
Tabela 5.5 – Custo-benefício das diversas estratégias de PrEP num período de 20 anos numa população HSH de alto risco dos EUA.....	46
Tabela 6.1 – Comparação das caraterísticas comportamentais entre os utilizadores e não utilizadores da PrEP.....	51

Índice de Mapas

Mapa 1.1 – Prevalência do vírus do HIV a nível mundial.....	6
Mapa 3.1 - Países onde o uso da PrEP se encontra legislado (a laranja) e países a aguardar legislação (a azul).....	19

Índice de Gráficos

Gráfico 1.1 – Distribuição dos casos de infeção de HIV, por ano de diagnóstico e por categoria de transmissão, em Portugal.....	8
Gráfico 1.2 – Anos de vida ganhos, por grupo de doença, em Portugal.....	8
Gráfico 3.1 – Análise estimativa do tempo provável de infeção do HIV dependente do tempo (semanas) em indivíduos em PrEP no estudo iPrEX.....	22
Gráfico 3.2 - Análise estimativa do tempo de infeção do HIV dependente do tempo (meses) em indivíduos em PrEP no estudo Partner's PrEP.....	27
Gráfico 4.1 – Mudanças nos parâmetros renais de indivíduos em PrEP (azul) vs indivíduos em placebo (vermelho).....	35
Gráfico 5.1 – Gráficos de custo-benefício em relação à população HSH nos EUA (a) e à população HSH em alto risco de adquirir HIV.....	47

Abreviaturas

ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DGS	Direção Geral de Saúde
EMA	European Medicines Agency
EUA	Estados Unidos da América
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HSH	Homens que Fazem Sexo com Homens
IST	Infeções Sexualmente Transmissíveis
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P
PrEP	Profilaxia Pré-Exposição
RNA	Ribonucleic Acid
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SIV	Simium Immunodeficiency Virus
UE	União Europeia

1. INTRODUÇÃO

O Vírus HIV

O Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH ou HIV) é o agente etiológico responsável pelo Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (SIDA). O vírus pertence à família *Retroviridae*, género dos Lentivírus. (1) O alvo preferencial deste microrganismo são os leucócitos, mais concretamente os linfócitos T. Sem tratamento, o vírus causa uma redução drástica das células CD4 (inferior a 200 células/mm), fazendo o organismo do hospedeiro mais recetivo a infeções (muitas vezes designadas de “infeções oportunistas”) e, por consequente, enfraquecendo o sistema imunitário. (2)

Existem dois tipos de vírus distintos: HIV-1 e o HIV-2. O mais predominante (responsável por 95% das infeções a nível mundial) é o HIV-1, uma vez que o HIV-2 é relativamente incomum, concentrando-se apenas em zonas a oeste do continente africano, distinguindo-se do HIV-1 pela sua genética, além de progredir mais lentamente que o HIV-1 e de ser menos infeccioso. (3)

Os sintomas são diversos e de intensidade variável, dependendo da fase em que o vírus se encontra e se o doente já se encontra a tomar terapêutica antirretroviral – a classe de fármacos responsável pela mitigação do ciclo natural do vírus e também pelo impedimento de passar para um estado mais grave. O estado mais precoce da infeção, 2 a 4 semanas após o contacto e infeção com o vírus, é caracterizado por um quadro de sintomas característicos de uma gripe comum – febre, sudorese, fadiga, erupção cutânea. Após esse período, o vírus entra num período de latência, em que continua ativo mas a reproduzir-se a um ritmo mais lento. Este período, em doentes não diagnosticados, pode durar até décadas, o que aumenta o risco de propagação do vírus. Por último, a fase mais grave da doença, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, onde o sistema imunitário já se encontra bastante debilitado, sendo frequente a existência de febres, perda de peso, fraqueza e linfedemas. (4)

O vírus reside em diversos fluídos corporais, como o sangue, sémen, secreções vaginais e leite materno. A transmissão do vírus pode assim acontecer por contacto sexual, através de transmissão mãe-filho, através de transfusões sanguíneas, transplantes ou outras trocas sanguíneas (exemplo: partilha de seringas entre toxicodependentes).

Deste modo, a prática de sexo seguro (com recurso ao preservativo) impõe-se como uma das maiores armas contra a transmissão do vírus. O vírus não é transmissível através de água ou pelo ar, de outros fluidos como suor, saliva ou urina, ou pela partilha de casas de banho, comida ou bebida (5).

O diagnóstico é, assim, uma das abordagens mais eficazes no combate à propagação do vírus. O rastreio laboratorial deve ser efetuado a todos os indivíduos com idade compreendida entre os 18 e os 64 anos. Existem, no entanto, subpopulações onde o rastreio laboratorial da infeção deve ser efetuado independentemente da idade:

- Doentes com uma infeção sexualmente transmissível;
- Parceiros sexuais a quem foi diagnosticada uma infeção por HIV;
- Homens que tiveram sexo com homens (HSH) ou mulheres de HSH;
- Pessoas com historial de utilização de drogas;
- Homens e mulheres originários de países com elevada prevalência de infeção por HIV (>1% da população);
- Homens e mulheres que tiveram sexo no estrangeiro ou em Portugal com pessoas de países de elevada prevalência;
- Reclusos;
- Sem abrigo;
- Populações nómadas (6)

Nota Histórica do Vírus

A SIDA foi reconhecida como doença no ano 1981, numa altura em que um número crescente de jovens homossexuais começaram a falecer devido a falhas do sistema imunitário, que deram azo a infeções oportunistas, pouco comuns ou inofensivas num indivíduo saudável. Desde então, a comunidade científica uniu esforços de forma a criar uma cura definitiva para o problema. (7)

A primeira pista que aponta para a origem do HIV surgiu em 1986 quando, em África, surgiu uma estirpe do vírus, morfológicamente similar mas com diferenças a nível do código genético. Este novo vírus, designado de HIV-2, era mais semelhante a um vírus, também ele imunossupressor, que afetava, na altura, os macacos em cativeiro na região. Começou-se então a desenhar um padrão na população símia da região, descobrindo-se então o vírus da imunodeficiência símia (SIV). Estes vírus, quando estudados na

população de origem (macacos verdes, chimpanzês, entre outros da mesma família), eram geralmente não-patológicos. Estes dados deram as primeiras provas concretas que o vírus do HIV derivou de infeção inter-espécie. (7)

Pensa-se que esta infeção do vírus dos macacos para o humano foi feita através de caçadores locais, que, ao entrarem em contato com o sangue do animal infetado, tenham contraído o vírus, mas até ao momento isso não passa do plano teórico. (7)

Apesar de muitas teorias contraditórias (e muitas delas conspiracionistas) sabe-se que o primeiro caso confirmado é de um homem, no Zaire, cuja amostra de sangue foi guardado aquando autópsia e foi mais tarde estudada, já em 1986, quando os testes de deteção dos anticorpos do HIV se tornaram disponíveis. (8)

A primeira epidemia surgiu na cidade de Kinshasa, no Congo. O historial clínico de grande parte dos óbitos reportados nos anos 70 demonstra a existência de muitas mortes provocadas por infeções oportunistas: tuberculose, pneumonia, sarcoma de Kaposi, meningite fúngica, entre outras. É também nessa altura que uma revolução social desperta, um pouco por todo o mundo, através da reivindicação dos direitos dos homossexuais, e com isso uma maior liberdade social e sexual por parte destes indivíduos. Assim se explica o estigma que, muitas vezes, se verifica acerca da interligação do HIV com a homossexualidade. (8)

Também contribuiu para esse fato o aparecimento, nas áreas metropolitanas de Los Angeles, São Francisco e Nova Iorque, no final dos anos 70, infeções provocadas por diversos organismos, como a *Candida* gastrointestinal, o herpes e a toxoplasmose, afetando, principalmente, indivíduos da comunidade gay. Começam também a aparecer, por volta dessa altura, os primeiros casos de recém-nascidos infetados com o vírus. (8)

Nos anos 80, já a epidemia se propagava a uma velocidade imparável, disseminando-se pelos cinco continentes. Só em 1982 começam a aparecer, timidamente, as primeiras campanhas de combate à propagação do vírus, a apelar à população a redução do número de parceiros sexuais, o desaconselhamento de troca de fluídos corporais e de relações sexuais com desconhecidos. Começa a ser notório que a doença não afeta só homossexuais, pois é detetada a doença num crescente número em pessoas heterossexuais, homens e mulheres. Descobre-se então, no Instituto Pasteur, em Paris, que o tecido linfático, derivado de uma cultura de um paciente que manifestava os sintomas, contém transcriptase reversa, um dos mecanismos do vírus para a sua

disseminação no corpo humano. Mais tarde, reportam as suas descobertas à revista *Science*, onde denominam o vírus como Vírus da Linfadenopatia Associada. (8)

Só em 1986 é que o vírus muda de denominação para HIV. Um ano depois, a FDA aprova o primeiro fármaco contra a carga viral, Zerit®, composto por zidovudina. O custo anual do fármaco ultrapassa os 10.000 dólares fazendo com que seja, até esse período, uma das terapias mais dispendiosas para o governo americano. Em 1995, decorridos 9 anos, surge finalmente um segundo fármaco, o saquinavir, considerado um raio de esperança para os portadores do vírus e, dois anos mais tarde, surge o primeiro medicamento que combina, na mesma forma farmacêutica, zidovudina e lamivudina. (8)

A evolução, ao nível de novos fármacos e métodos de diagnóstico, na tentativa de parar a propagação da epidemia, foi constante desde então. A PrEP surge assim como mais um desses esforços de extinguir o vírus; esperemos que seja o ponto final na epidemia e não mais um capítulo.

O Ciclo Celular do Vírus do HIV

O vírus começa a sua replicação e proliferação nas células do hospedeiro, ao ligar-se aos recetores CD4, situados à superfície das células dos linfócitos T, bem como a um dos co recetores. Isto faz com que a célula viral se funda com a célula do hospedeiro, permitindo que RNA viral, o material genético do vírus, entre no citoplasma da célula do hospedeiro. Com esse RNA entram também diversas proteínas necessárias para a sobrevivência do vírus, entre elas a Transcriptase Reversa, enzima responsável pela transformação da cadeia simples de RNA viral em cadeia dupla de DNA.

A recém-formada cadeia de DNA viral irá entrar no núcleo da célula hospedeira, onde outra enzima viral, a integrase, vai incorporar a carga genética viral no DNA do hospedeiro; a esse DNA viral integrado denomina-se provirus.

O provirus pode ficar inativo por tempo indeterminado até que a célula receba um sinal para ocorrer a transcrição. Nessa altura, o provirus usa a RNA polimerase do hospedeiro para criar cópias genéticas do material viral, fazendo-se assim a replicação do HIV. A transcrição vai culminar na produção de mRNA, que vai servir de molde para a produção de novas proteínas, úteis à sobrevivência do HIV.

Após a tradução estar completa (síntese de proteínas a partir do molde de mRNA), outra enzima viral, a protease, corta as cadeias longas de proteínas do HIV em péptidos mais pequenos e maduros. À medida que esses péptidos se vão agrupando, juntamente com o RNA viral, uma nova partícula viral é formada.

Essa nova célula viral, resultado da junção de material viral dentro da célula do hospedeiro, vai sair da célula do hospedeiro, levando consigo parte da superfície celular do hospedeiro. Esta camada serve de proteção até que seja revestida com glicoproteínas, produzidas pelo próprio vírus. A nova camada de glicoproteína vai ser necessária para a continuação de novos ciclos celulares, visto ser esta que se vai ligar aos recetores CD4 de novas células do hospedeiro infetado. (9)

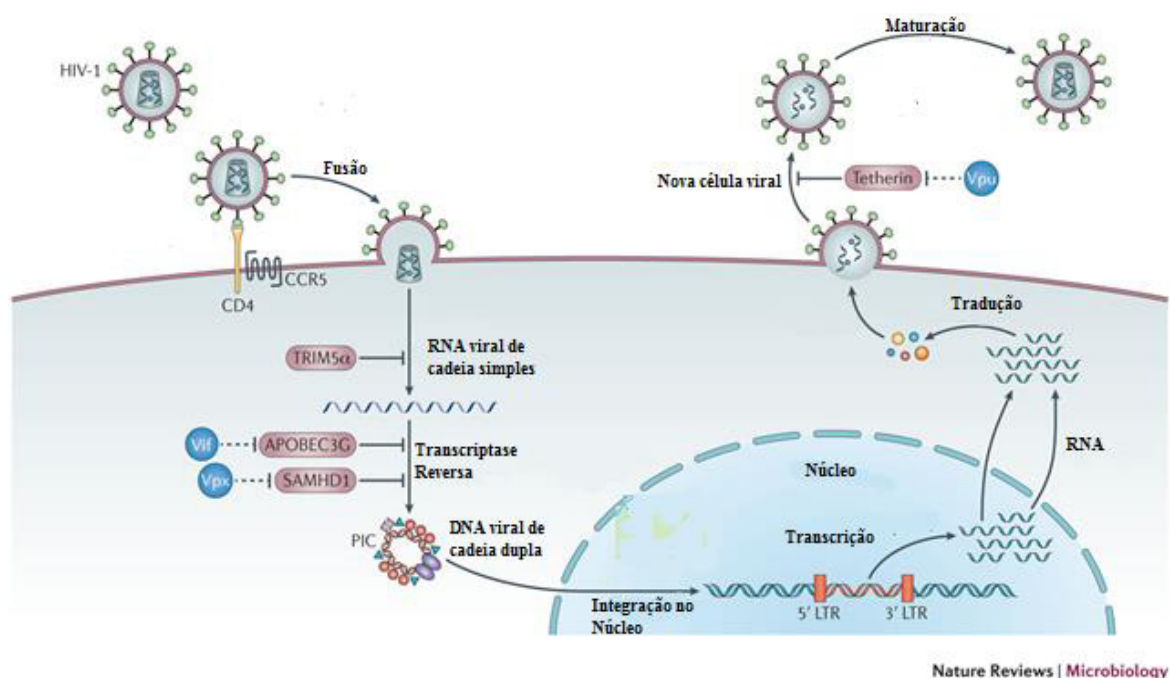
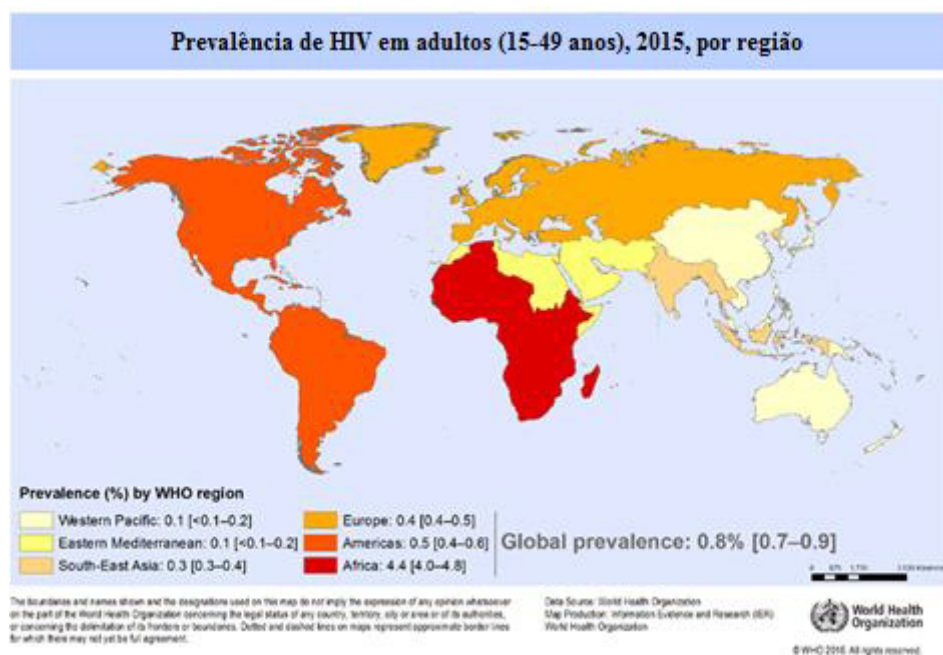


Figura 1.1 – Esquema representativo do ciclo de vida do vírus do HIV(10)

A **figura 1.1** retrata o processo completo de replicação do vírus. O vírus HIV evoluiu na ordem dos mil vezes mais rápido do que o DNA, graças à capacidade da transcriptase reversa do HIV de ser bastante suscetível a erros (ou seja, geração de mutações que diferenciem o seu código genético) e o tempo de geração de novos vírus é curto. Isto coloca o vírus numa posição privilegiada no que toca à sua própria subsistência e contágio de outros indivíduos – o que explica a rápida propagação do vírus ao longo dos anos e a origem biológica da pandemia. (7)

Dados epidemiológicos

Desde o princípio da epidemia, mais de 70 milhões de pessoas foram infetadas com o vírus; cerca de 35 milhões delas morreram devido a complicações causadas pelo mesmo, sendo que a contribuição de óbitos no ano de 2015 foi de 1,1 milhões. No fim de 2015, eram 36 milhões os infetados por HIV a nível global. A África Subariana continua a ser a zona mais afetada, na qual 1 em cada 25 adultos são portadores do vírus e 9 em cada 10 crianças que vivem com HIV em todo o mundo encontram-se nesta região. O **mapa 1.1** demonstra a prevalência a nível mundial do HIV. (5)



Mapa 1.1 – Prevalência do vírus HIV a nível mundial (5)

Por ser a área com maior prevalência de casos mundiais, a região africana é a que tem motivado mais preocupação a nível mundial, com resposta acrescida a nível de prevenção e tratamento desta epidemia. Em 2013, 1,5 milhões de novos casos receberam tratamento, elevando o número total de pessoas a receberem tratamento para os 9 milhões. Consequência disto, o número de mortes derivadas ao vírus decresceu na região. (11)

Por outro lado, é necessário olhar com atenção para as regiões que, apesar de apresentarem prevalências reduzidas quando comparadas com o resto do mundo, estão a apresentar números de novos casos de contágio preocupantes. Um desses casos é as Filipinas: apesar da prevalência do HIV no país ser baixa, o país apresentou, entre 2001

e 2009, uma subida de mais de 25% de novos casos. Isto deve-se às políticas que o governo filipino tem apresentados nos últimos anos, nomeadamente o clima de hostilidade e restrições que homens que fazem sexo com homens têm na obtenção de métodos preventivos de transmissão do vírus. Neste momento, existe no país barreiras no acesso ao preservativo, não havendo distribuição em HSH ou a adolescentes abaixo dos 18 anos. Também a educação sexual nas escolas foi descrita como “desadequada”. As atuais políticas do país contrastam com as tomadas no início dos anos 90, em que as Filipinas eram um dos países mais progressivos no combate à transmissão do HIV, com medidas como a promoção agressiva do uso do preservativo, a educação de trabalhadoras do ramo sexual e o apelo à comunidade internacional para implementar mais medidas no combate ao vírus. (12)

Relativamente a Portugal, em 2014 seguiu-se a tendência dos últimos anos, com o decréscimo do número de novos casos – 1220 – quando, em 2012 e 2013, o número de novos casos reportados foram, respetivamente, 1611 e 1476. A faixa etária mais responsável pela propagação do vírus foi a dos 30-39 anos, que representa 26,9% do total de novos casos. Os jovens dos 20 aos 24 anos representam 9,2% dos novos casos, enquanto que abaixo dessa idade a percentagem é de 3,8%, o que pode indicar que as políticas de combate à transmissão do vírus em Portugal estão a surtir efeito nas populações mais jovens, muitas vezes vistas como de potencial risco. (13)

No que toca à categoria de transmissão, e ao contrário do que muitas vezes se julga, os principais responsáveis pela transmissão são indivíduos heterossexuais – 60,5% dos casos, num total de 738 infetados -, seguindo-se da transmissão dos homens que fazem sexo com homens (HSH) (31,8%), dos utilizadores de drogas injetáveis (3,9%) e da transmissão mãe/filho (0,7%). O **gráfico 1.1** traduz a distribuição dos casos de HIV por categoria de transmissão. (13)

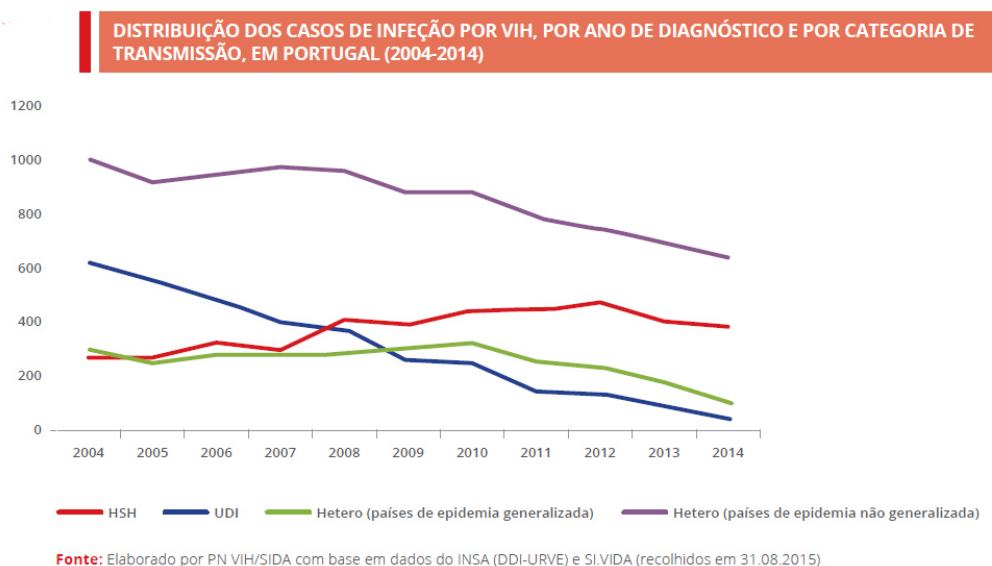


Gráfico 1.1 – Distribuição dos casos de infeção de HIV, por ano de diagnóstico e por categoria de transmissão, em Portugal (13)

Quanto à mortalidade, os homens são os mais afetados: de um universo de 457 óbitos registados por doença pelo vírus, 359 homens foram afetados, enquanto que apenas 98 mulheres contribuíram para a estatística de óbitos. Porém, a doença não é, neste momento, uma das mais mortais: de um total de 106545 óbitos registados em Portugal no ano de 2013, apenas 457 mortes, ou seja, 0,0043%, são atribuídas ao vírus. A mortalidade associada ao HIV tem, progressivamente, vindo a decrescer e não é, neste momento, fonte de preocupação tão grande como são outras doenças, como demonstra o **gráfico 1.2**. (13)

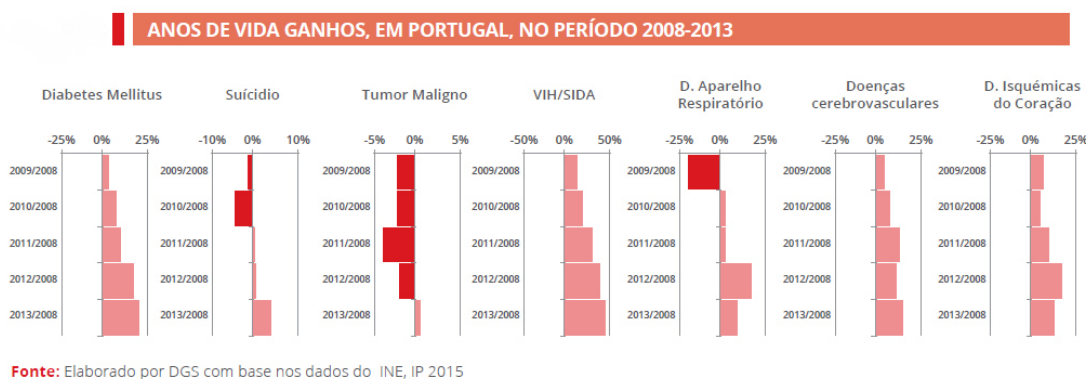


Gráfico 1.2 – Anos de vida ganhos, por grupo de doença, em Portugal (13)

Embora o número de novos casos continue em decréscimo, estes dados não significam necessariamente boas notícias, já que Portugal permanece dos países da União Europeia (UE) com mais casos de HIV por habitante (10,4 por cada 100000 habitantes), em contraste com países como Alemanha (4,0/100000 habitantes), Reino Unido

(9,4/100000 habitantes) ou Suécia (3,7/100000 habitantes). Com um desempenho pior que Portugal, em 2013, apenas a Estónia (24,6/100000 habitantes) e a Letónia (16,8/100000 habitantes). (13)

Terapêutica do HIV

Numa infeção crónica e persistente como a do HIV, em que não existe cura mas sim um tratamento de continuidade e manutenção da carga viral, a inibição potente da replicação viral é crucial na limitação dos danos sistémicos que o vírus pode causar no corpo humano. Daí nasceu a necessidade de doentes seropositivos terem como terapêutica um regime combinado de fármacos antirretrovirais. Os objetivos da terapêutica passam por reduzir a mortalidade e morbilidade associada ao vírus, preservando assim o estado de saúde do doente, o seu sistema imunitário e, em maior escala, a prevenção da transmissão. (14)

Apesar de haver, aproximadamente, 20 fármacos antirretrovirais disponíveis, os doentes infetados passam por várias dificuldades no acesso a um tratamento eficaz: o regime terapêutico pode não surtir efeitos imediatos nem ser o adequado para todas as fases da doença (devido ao desenvolvimento de resistências), além de requerer compromisso, pois são necessárias tomas diárias para o resto da vida. Os efeitos secundários e a falta de suporte social e familiar também podem ser razões para o abandono do regime terapêutico. (15) Outros fatores, como a depressão, uso de álcool e drogas e a falta de envolvimento do doente no poder de decisão da sua terapêutica podem contribuir também para a fraca adesão à terapêutica. (16)

Existem seis classes diferentes de fármacos antirretrovirais. Todas elas atuam em diferentes fases do ciclo celular do vírus. É importante referir que o HIV tem um elevado grau de mutação por ciclo de replicação, havendo um elevado grau de resistência aos fármacos; daí criou-se a necessidade da administração de terapêutica antirretroviral combinada, através de regimes que juntam diferentes fármacos de várias classes. Estas combinações devem ser escolhidas conforme o grau de infeção da doença, baseado na contagem de linfócitos T CD4+, mas também outros fatores, como o custo da terapêutica, manifestações clínicas, presença de outras comorbilidades, nível de preparação do doente

e suporte social e familiar, entre outros. A **figura 1.2** demonstra os diferentes alvos terapêuticos das diversas classes antirretrovirais. (16)

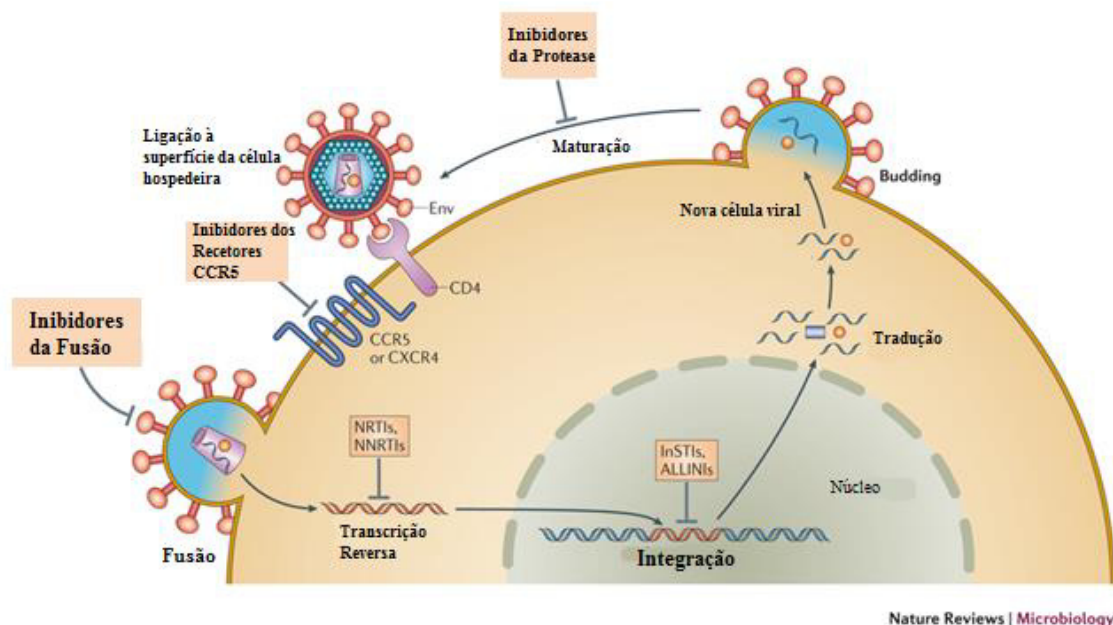


Figura 1.2 – Ciclo de vida do vírus do HIV e alvos terapêuticos da terapia antirretroviral (17)

NRTI=nucleotide reverse transcriptase inhibitors; NNRTI=non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors

Inibidores de Transcriptase Reversa do Nucleósido e Nucleótido

Esta classe de fármacos atua inibindo competitivamente a transcriptase reversa, incorporando-se na cadeia crescente de DNA viral, causando interrupção precoce desta. De forma a entrarem na célula ativada, estes fármacos requerem ativação intracitoplasmática, via fosforilação pelas enzimas presentes no meio. (18)

Uma das desvantagens desta classe é a elevada toxicidade mitocondrial. O tratamento deve ser imediatamente interrompido aquando sinais e sintomas de hepatomegalia, acidose metabólica e aumento súbito dos níveis de aminotransferase. Os análogos da timina (zidovudina e estavudina) podem também causar dislipidemia e resistência à insulina, o que deve ter-se em conta na hora da prescrição a doentes com diabetes e colesterol. (18)

Quadro 1.1 – Características gerais dos Inibidores da Transcriptase Reversa dos Nucleótidos e Nucleósidos (18)

<i>Fármaco</i>	<i>Dose Recomendada</i>	<i>Efeitos Adversos</i>	<i>Advertências</i>
<i>Abacavir</i> (19)	300mg / 600mg	Erupção cutânea, reações de hipersibilidade (potencialmente fatais), náusea	Evitar álcool Possível aumento do risco do enfarte do miocárdio
<i>Emtricitabina</i> (20)	200mg	Cefaleia, diarreia, náusea, hiperpigmentação cutânea, anemia, aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose sanguínea	Não administrar concomitante com lamivudina. Não recomendada em monoterapia
<i>Lamivudina</i> (21)	150 mg / 300mg	Reações alérgicas, prurido, mialgias, câibras, aumento da creatinafosfocinase	Não administrar com zalcitabina Também utilizado como antivírico contra a hepatite B
<i>Tenofovir</i> (22)	300mg	Náuseas, diarreia, vômitos, tonturas, hipofosfatemia, falência renal	Não administrar concomitante com atazanavir, probenecida e didanosina Possibilidade de diminuição da densidade mineral óssea
<i>Zidovudina</i>	200mg / 300mg	Anemia macrocítica, neutropenia, náuseas, cefaleias, insónias, astenia	Evitar administração concomitante com fármacos mielossuppressores

Inibidores da Transcriptase Reversa dos Não Nucleótidos

Existem, para além dos fármacos que se ligam à cadeia de DNA viral, outra classe de fármacos que se ligam diretamente à transcriptase reversa; esta classe denomina-se inibidores da transcriptase reversa dos não nucleótidos. A ligação do fármaco é direta à enzima responsável pela criação de uma cadeia de DNA viral dentro da célula do hospedeiro. O sítio ativo destes fármacos é relativamente próximo dos inibidores “indiretos” e, ao contrário destes, não necessitam de fosforilação para se ativarem no seu meio de ação.

Testes farmacogenéticos são, muitas vezes, aconselhados antes do início da terapêutica, pois as taxas de resistência a estes fármacos em certas populações variam entre os 2% e os 8%. Estas resistências derivam do facto dos indivíduos com determinada mutação genética possuírem o sítio ativo, que se situa numa bolsa hidrofóbica, alterado a nível estrutural, resultando numa diminuição da ligação do fármaco com o alvo. (23)

Uma das grandes desvantagens destes fármacos prende-se com o seu metabolismo, através do CYP450. Esta via metabólica coincide com o de variados fármacos, portanto deve-se esperar interações medicamentosas. De forma a reverter este problema, ajustes de dose devem ser feitos e, muitas vezes, a prescrição de outra classe de antirretrovirais. Fazem parte dos medicamentos contraindicados: antiarrítmicos (propafenona), antihistamínicos (astemizole), hipnóticos (alprazolam, diazepam, midazolam, trazodona), contraceptivos orais (etinilestradiol), antiepiléticos (fenitoína, fenobarbital), entre outros.

Quadro 1.2 – Características gerais dos Inibidores da Transcriptase Reversa dos Não Nucleótidos (18)

<i>Fármaco</i>	<i>Dose</i>	<i>Efeitos Adversos</i>	<i>Advertências</i>
<i>Recomendada</i>			
<i>Delavirdina</i>	400mg	Erupção cutânea, aumento do nível de enzimas hepáticas, cefaleias, náuseas, diarreia	Demonstrou-se teratogénico em ratos
<i>Efavirenze</i> (24)	600mg	Erupção cutânea, cefaleias, depressão (especialmente recorrente), tonturas, prurido, sonolência	Demonstrou-se teratogénico em primatas Não administrar concomitante com hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>) nem <i>Ginkgo biloba</i> Não administrar em monoterapia
<i>Etravirina</i> (25)	200mg	Erupção cutânea, náuseas, diarreia	Tomar após refeições Não tomar com outros da mesma classe
<i>Nevirapina</i> (26)	200mg	Erupção cutânea, hepatite, náuseas, cefaleias	Ajustar dose em insuficiência renal Não administrar concomitante com atazanavir

Inibidores da Protease

Nem todos os fármacos atuam sobre os mesmos alvos; foi possível, com o passar do tempo e dos avanços tecnológicos e científicos na área do HIV, “apontar” a outros alvos, em fases diferentes do ciclo viral. Um desses alvos consiste, numa fase mais avançada, nas protéases do vírus. As protéases do vírus são responsáveis pela maturação dos produtos da tradução dos genes afetados pelo HIV, formando proteínas estruturais constituintes do núcleo do virião maduro, que vai depois sair da célula e continuar a propagação da doença. Esta maturação é alcançada através da clivagem de polipéptidos em moléculas mais pequenas, como referido anteriormente.

A monoterapia com estes agentes está contraindicada, devido ao fato de, nos últimos anos, múltiplas resistências a estes fármacos terem sido detetadas. (27) Além disto, o uso particular desta terapia antirretroviral está, muitas vezes, associada a acumulação excessiva de lípidos em várias zonas do corpo, o que pode contribuir para o abandono do regime terapêutico. Apesar de controverso e de haver estudos contraditórios, tudo indica uma correlação entre os inibidores da protease e a perda de densidade óssea e osteoporose. (28)

Quadro 1.3 – Características gerais dos Inibidores da Protease (18)

<i>Fármaco</i>	<i>Dose Recomendada</i>	<i>Reações Adversas</i>	<i>Precauções</i>
<i>Darunavir</i> (29)	600mg / 800mg (+ritonavir 100mg)	Diarreia, náuseas, hiperlipidémia, hipercolesterolemia, insónias	Evitar a administração simultânea com fármacos metabolizados pelo CYP3A4 (sildenafil, sinastatina, colquicina, amiodarona, quetiapina,...)
<i>Fosamprenavir</i> (30)	1400mg / 700mg (+ritonavir 700mg / 1400mg)	Diarreia, náuseas, vômitos, tonturas, hipertrigliceridémia, erupção cutânea, cefaleias, hipercolesterolemia	Ajustar a dose em doentes hepáticos (evitar ritonavir nestes doentes) Evitar fármacos metabolizados pelo CYP3A4.
<i>Ritonavir</i> (31)	600mg (início da terapêutica: 300mg)	Náuseas, diarreia (grave, com desequilíbrio eletrolítico), parestesias, hepatite, leucocitopenia, netrocitopenia, faringite, tosse, dor abdominal, artralgia, fadiga	Administrar com comida Armazenar no frio Contém álcool
<i>Saquinavir</i> (32)	1000mg (+ritonavir 100mg)	Náuseas, diarreia, dor abdominal, dispepsia, erupção cutânea, diminuição do número de plaquetas, hipercolesterolemia	Evitar em insuficiência hepática severa Em caso de fotossensibilidade usar proteção solar Evitar uso concomitante com suplementos à base de alho Contraindicado em doentes com insuficiência cardíaca clinicamente relevante, arritmias sintomáticas, bradicardia

Inibidores de Fusão

O mecanismo da entrada do vírus da célula hospedeira é também um alvo viável de ação antirretroviral. Como referido anteriormente, o vírus entra na célula hospedeira através da ligação do envelope viral, composto por glicoproteínas, aos recetores celulares, disponíveis na superfície da célula humana. Esta ligação impõe uma mudança estrutural que permite a fusão do envelope com a membrana celular, fazendo com que o material genético viral entre efetivamente na célula.

Apenas um fármaco faz parte desta classe: o **enfuvirtida**, um polipéptido que se liga à subunidade gp41 do envelope viral, impedindo assim a mudança estrutural do vírus. (18)

Inibidores dos Recetores CCR5

O único representante até à data desta classe, o **maraviroc**, liga-se seletivamente aos recetores aos recetores CCR5, um dos recetores à superfície das células, responsáveis pela entrada do vírus na célula. Este fármaco é apenas prescrita em caso de falência terapêuticas de outras classes farmacológicas, sendo vista como uma solução de último recurso. (18)

Inibidores da Integrase

Os inibidores da integrase, cujo único fármaco lançado com sucesso no mercado é o **raltegravir**, tem como alvo a integrase, interferindo assim com a inserção do DNA viral nos cromossomas da célula hospedeira. Inicialmente foi concebido a pensar em estirpes resistentes do HIV, mas mais recentemente foi aprovada uma indicação para terapia inicial – mas apenas de doentes que nunca foram medicados para o HIV, os chamados *treatment-naive patients*. (33)

2. MÉTODOS

Esta dissertação foi possível através de extensa pesquisa bibliográfica, realizada entre Novembro de 2016 e Julho de 2017, analisando artigos científicos, meta análises, resumos de características do medicamento, despachos, relatórios, livros, ensaios clínicos, entre outros. A maioria destas fontes foi obtida através das bases de dados PubMed, Science Direct e B-On.

Os critérios de inclusão foram: todos os estudos que se enquadrassem com o tema da profilaxia pré-exposição ao HIV. Essa pesquisa levou a um elevado número de materiais aos quais foram aplicados alguns critérios de exclusão, como por exemplo a repetição do conteúdo, o ano de publicação, a inadequação à linha condutora da dissertação e a falta de rigor científico.

3. PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO (PrEP) NO VÍRUS HIV

A profilaxia pré-exposição, designada de PrEP, é uma estratégia de prevenção de contágio do vírus HIV, que consiste no uso da terapia antirretroviral para a prevenção de doença em indivíduos não portadores do vírus. Há duas formulações aprovadas: uma forma de administração oral, constituída pela combinação de tenofovir com emtricitabina – de seu nome comercial Truvada® – e uma formulação em gel, de aplicação tópica, apenas com tenofovir. Este trabalho focar-se-á apenas na apresentação de toma oral, por apresentar mais estudos associados à sua eficácia e por ser a mais comum. (34)

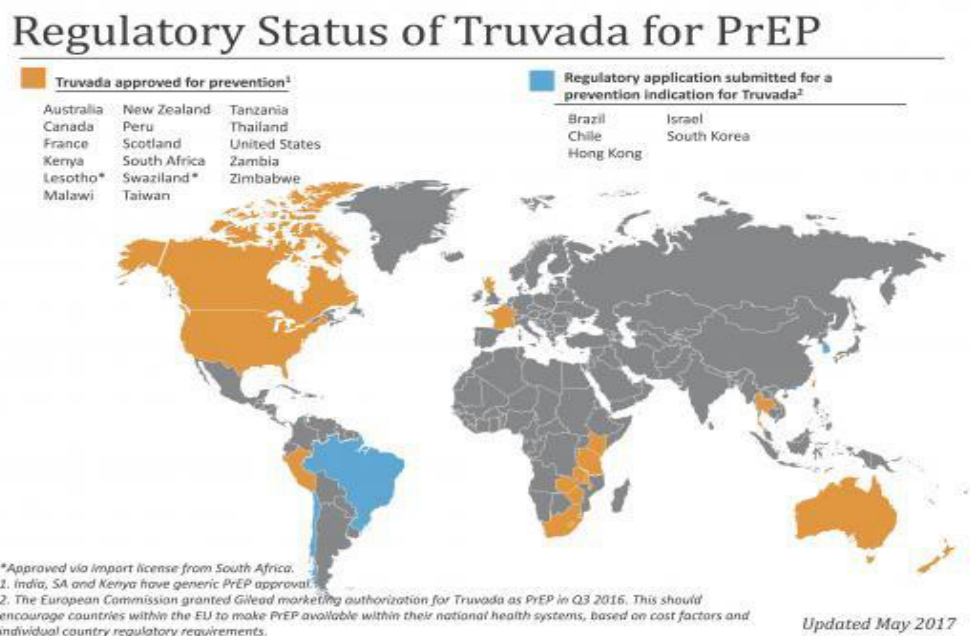
Após iniciar o tratamento com tenofovir+emtricitabina, o momento a partir do qual a proteção é eficaz é desconhecido. Desse modo, a PrEP tem obrigatoriamente de ser acompanhada de outras medidas de prevenção da transmissão do vírus do HIV já enumeradas anteriormente, como é o caso do uso do preservativo, testes serológicos recorrentes para o HIV e outras infeções sexualmente transmissíveis. (35)

A profilaxia do HIV, através da combinação de tenofovir+emtricitabina, foi pela primeira aprovada nos Estados Unidos da América (EUA) em 2012 como profilaxia pré-exposição do vírus a:

- Homens não infetados pelo vírus que façam sexo com outros homens;
- Casal serodiscordante, ou seja, um dos parceiros possui o vírus;
- Outros indivíduos que estejam em alto risco de contração do vírus (ex: trabalhadores sexuais) (36)

Após essa nova indicação por parte da FDA, vários países se seguiram. A European Medicines Agency (EMA), autoridade responsável pelo medicamento na Europa, autorizou a nova indicação do Truvada® no velho continente, o que permite a qualquer país da Europa legislar comercializar o medicamento, no seu próprio país, com a indicação de profilaxia pré-exposição ao HIV. (37) No entanto, ainda são muitos os países na Europa os quais o fármaco não está a ser utilizado com a nova aprovação.

Neste momento são 17 os países que têm a indicação do Truvada® como profilaxia. Muitos deles são países em zonas muito afetadas pelo vírus, como é o caso de alguns países africanos como o Lesoto e a Zâmbia. O **mapa 3.1** mostra o estado legislativo da aprovação da PrEP a nível global.



Mapa 3.1 – Países onde o uso da PrEP se encontra legislado (a laranja) e países a aguardar legislação (a azul) (38)

Evidência Científica

Sendo que a PrEP utiliza um dos fármacos já existentes no mercado, o Truvada®, com indicações terapêuticas pré-existentes para o tratamento do HIV, estudos de eficácia e segurança sobre a nova indicação terapêutica (ou, neste caso, profilática) tiveram de dar entrada nos organismos competentes, de modo a que esta terapêutica fosse aprovada.

Uma série de estudos foram primariamente conduzidos em macacos, de forma a avaliar o risco de transmissão de SIV concomitante com a toma de doses baixas de tenofovir. Num desses estudos, foi administrado aos animais 10mg/kg de tenofovir por via oral durante 7 dias, começando um dia antes da inoculação com o vírus SIV, terminando no dia seguinte. Dos seis animais em estudo, cinco não foram infetados pelo vírus, permanecendo saudáveis. O estudo continuou durante as quatro semanas seguintes, com administração de SIV durante 5 dias, seguindo-se de 7 dias de tenofovir. Desses cinco animais três permaneceram saudáveis. (39)

Após este estudo, seguiram-se outras, recorrendo à combinação tenofovir+emtricitabina, também em macacos. A profilaxia antirretroviral iniciou-se 7 a 9 dias antes da primeira inoculação viral, sendo que a inoculação prolongou-se por 14 semanas, com a transmissão a ser feita por via anal. Os macacos foram divididos em 4 grupos, cada grupo contendo seis indivíduos:

- Grupo 1: emtricitabina (20mg/kg) subcutânea, regime diário;
- Grupo 2: tenofovir (22mg/kg)+ emtricitabina (20mg/kg) oral, regime diário;
- Grupo 3: tenofovir (22mg/kg)+ emtricitabina (20mg/kg) subcutânea, regime diário;
- Grupo 4: semelhante ao grupo 3, administração 2h antes e 24h depois de cada inoculação

Os resultados demonstraram que, comparativamente ao grupo controlo (um grupo de 18 macacos não tratados), o risco de infeção do grupo 1 e 2 era, respetivamente, 3,8% e 7,8% mais baixo do que os macacos que não foram tratados. Por sua vez, todos os macacos do grupo 3 permaneceram saudáveis, apesar dois dos seis animais demonstraram resistência à combinação de fármacos. Também o grupo 4 não teve casos de seroconversão. Este estudo demonstrou que a PrEP diária pode ser protetiva, porém é necessário o acerto das dosagens. (40)

Rapidamente estes modelos seriam extrapolados para os humanos, de forma a comprovar a sua eficácia. Os dois grandes estudos que levaram que a emtricitabina+tenofovir fosse aprovada em profilaxia pré-exposição do vírus do HIV foram essencialmente dois: o iPrEX (realizado em HSH) e o Partner's PrEP (realizado em casais serodiscordantes). Ambos realizados de forma a avaliar a eficácia e segurança da PrEP e ambos em populações específicas, consideradas “de risco”. De seguida apresentaremos ambos os estudos, os seus resultados e conclusões.

iPrEX – Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men

Este estudo teve como objetivo avaliar a segurança e eficácia da toma diária oral de tenofovir+emtricitabina, comparativamente a um placebo, na prevenção da infeção com o HIV em HSH e mulheres transsexuais. Esta população inclui indivíduos do sexo masculino, acima dos 18 anos, seronegativos e que, aquando avaliados, evidenciaram alto risco na contração do vírus. A população em estudo (2499 indivíduos), de seis países diferentes, foi dividida em blocos de 10 indivíduos, não tendo conhecimento do grupo em que estavam inseridos. Com uma periodicidade de 4 semanas, os sujeitos em estudo realizavam *check-ups*, que incluíam o teste de anticorpos de HIV, a dispensa da medicação e contagem da dosagem anterior, aconselhamento farmacêutico, tratamento de IST (incluindo gonorreia e clamídia, entre outras) e distribuição de métodos de barreira. Fatores de exclusão importantes incluíam indivíduos seropositivos, doentes infetados com hepatite B em fase aguda e outras complicações médicas relevantes, incluindo doenças cardíacas, pulmonares ou diabetes. (41)

Em média, o estudo seguiu os indivíduos durante 1 ano e 2 meses, sendo que se observou um máximo de quase 3 anos em certos indivíduos. A taxa de adesão ao *check-up* manteve-se estável ao longo do tempo, independentemente do grupo (Truvada® ou placebo), registando descidas após o primeiro ano – inicialmente 99%, decrescendo para 91% de adesão às consultas. As práticas sexuais também denotaram diferenças: segundo os questionários feitos durante as visitas de *check-up*, o número de parceiros sexuais diminuiu, quando comparado ao início do estudo, sendo que o uso do preservativo nestas relações aumentou. (41) Este último indicador (maior uso do preservativo) pode contrariar um dos principais receios em torno da profilaxia pré-exposição: que o risco de transmissão não diminui verdadeiramente, pois encoraja ainda mais certos comportamentos de risco, como o abandono do uso do preservativo.

No que diz respeito aos resultados, foram detetadas 110 seroconversões, ou seja, a contração do vírus do HIV. Dessas 110 pessoas, 100 tinham no plasma concentrações de RNA viral menores que 40 cópias por mL de plasma, o que se traduz num estado de infeção emergente; as outras 10 já tinham concentrações maiores no plasma. Desses 100 indivíduos, 36 pertenciam ao grupo do tenofovir+emtricitabina e os restantes 64 pertenciam ao grupo placebo. Esta diferença representa uma redução relativa de 44%

(intervalo de confiança de 95%). A taxa de adesão ao regime terapêutico de um comprimido por dia em pelo menos 50% dos dias registou-se em 81% das visitas; nestas, a eficácia relativa é de 50%. A eficácia não se mostrou muito diferente nas visitas que culminaram em taxas de adesão inferiores a 50% - 32% de eficácia em relação ao placebo. Não houve qualquer evidência de mudança das taxas de seroconversão em doentes acompanhados por mais tempo. (41)

Já em indivíduos com altas taxas de adesão à terapêutica (90% dos dias do ensaio), que se verificou em 49% das visitas, a taxa de eficácia subiu aos 73%, o que mostra o verdadeiro potencial como arma terapêutica na prevenção da transmissão do vírus, como traduz bem o **gráfico 3.1**.

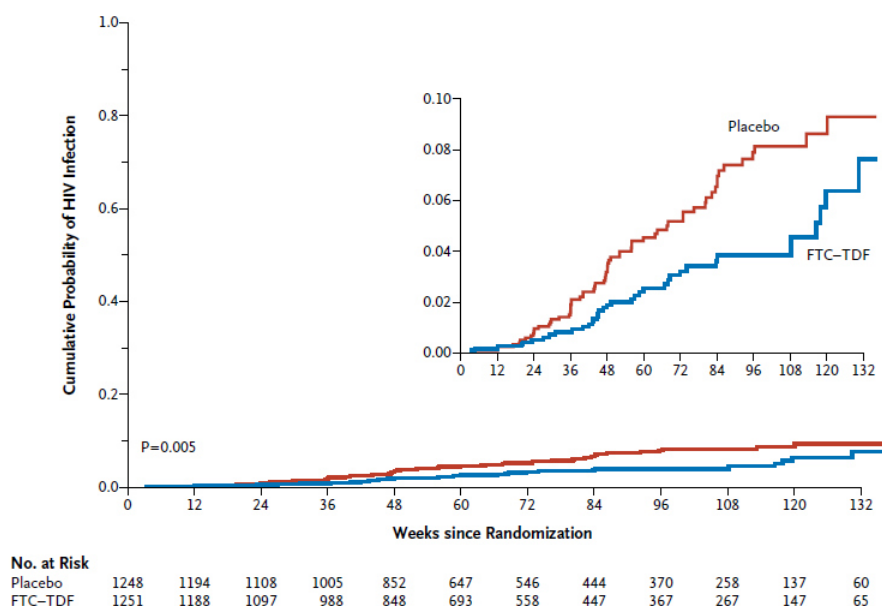


Gráfico 3.1 – Análise estimativa do tempo provável de infecção por HIV dependente do tempo (semanas) em indivíduos no estudo iPrEX (41)

Em relação à segurança do medicamento para efeitos profiláticos, foram denotadas subidas dos níveis de creatinina sérica. De um total de 41 elevações da creatinina, de pelo menos 1,1 vezes maior do que o limite considerado normal, 26 casos ocorreram no grupo do tenofovir+emtricitabina, e 15 ocorreram no grupo a tomar o placebo. Destas 41 elevações, 36 delas estavam muito acima dos limites, sendo que 10 desses indivíduos foram retirados do estudo por questões de segurança – 7 no grupo terapêutico, 3 no grupo placebo. Também foram reportados mais efeitos adversos, como o caso da náusea (22 casos no grupo terapêutico, 10 no grupo placebo) e da perda de peso de 5% ou mais (34 eventos vs 19) com mais frequência no grupo profilático. (41)

Por último, importa denotar os resultados em relação às concentrações de fármaco no plasma: apenas 8% dos infetados com HIV e 54% dos sujeitos controlo sob PrEP tinham níveis detetáveis de fármaco presente no plasma ou a nível intracelular. (41)

Podemos tirar várias elações deste estudo. É certo que o PrEP, quando utilizado diariamente, diminui o risco de infeção pelo vírus, mas o efeito protetor da profilaxia por tenofovir+emtricitabina é menor do que inicialmente esperado, com uma taxa de redução relativa de 44% do risco de transmissão. Uma das razões prende-se com a baixa adesão à profilaxia, como comprovam as baixas concentrações plasmáticas observadas em muitos dos indivíduos em estudo; outra das provas de baixa exposição foi a ausência de resistências ao fármaco durante o ensaio. (41)

Também podemos extrapolar que a atividade profilática do tenofovir+emtricitabina persiste mesmo após ajustes a nível de comportamentos. Isto demonstra que a PrEP, mesmo com baixas concentrações, exerce o seu efeito profilático. Não se definiu, contudo, um nível mínimo de concentração que se considere “protetor”, pelo que é necessário estudos que relacionem a proteção que este método traz com concentrações plasmáticas e o tipo de exposição sexual (anal, vaginal, peniana). (41)

Em alguns casos, os efeitos adversos podem ter contribuído para a baixa adesão à terapêutica. Tal como no tratamento do HIV, na profilaxia também assistimos aos mesmos efeitos secundários, próprios dos fármacos envolvidos em uso. Também a própria estrutura do ensaio, envolvendo o recurso a placebo, é apontado pelos autores como uma possível explicação para falhas na adesão à PrEP. Na realidade, a adesão poderá ser diferente, com a consciencialização, por parte dos profissionais de saúde, da importância da adesão à terapêutica. (41)

Também de importante relevo são os níveis aumentados de creatinina. O tratamento com tenofovir é reconhecido por ser incompatível com uma função renal anormal, e foi denotada uma tendência na subida dos níveis de creatinina nos indivíduos sob PrEP. A maior parte destas elevações no estudo foram limitadas e não subiram para níveis considerados “de risco”. No entanto, isto pode-se atribuir à exposição abaixo do esperado de fármaco no sistema. Na presença de uma terapêutica que produza os efeitos desejados a nível de concentrações plasmáticas, os níveis de creatinina poderão também aumentar, possivelmente para níveis indesejáveis. Esta possibilidade merece ser investigada, com estudos focados nesta problemática. (41)

Partner’s PrEP Study – Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women

Um segundo estudo foi essencial para que a indicação terapêutica da PrEP fosse aprovada. Este estudo – Partner’s PrEP Study – teve como indivíduos em estudo casais heterossexuais serodiscordantes – ou seja, apenas um dos membros do casal é seropositivo. Os participantes seronegativos do estudo, oriundos do este da África – Quênia e Uganda - foram divididos em três frações:

- a)toma oral diária de tenofovir (300mg);
- b)toma oral diária de tenofovir (300mg) +emtricitabina (200mg); ou
- c)toma oral de placebo.

Os participantes desconheciam o regime terapêutico administrado, sendo que só os investigadores tinham conhecimento. (42)

Tabela 3.1 – Caraterísticas do estudo Partner’s PrEP, segundo as caraterísticas do casal (43)

<i>Característica</i>	Tenofovir (N=1584 casais)	Tenofovir+emtricitabina (N=1579 casais)	Placebo (N=1584 casais)
<i>Nº de casais casados (%)</i>	1543 (97)	1540 (98)	1552 (98)
<i>Nº de anos em serodiscordância, em média</i>	0,5	0,4	0,4
<i>Nº de casais que tiveram relações sexuais sem preservativo (%)</i>	442 (28)	416 (26)	409 (26)

Tabela 3.2 – Características do estudo Partner’s PrEP, segundo o estado serológico do parceiro (43)

Caraterística	Tenofovir (N=1584 casais)		Tenofovir+emtricitabina (N=1579 casais)		Placebo (N=1584 casais)	
	Parceiro Seronegativo	Parceiro Seropositivo	Parceiro Seronegativo	Parceiro Seropositivo	Parceiro Seronegativo	Parceiro Seropositivo
Indivíduo do sexo masculino (%)	986 (62)	598 (38)	1013 (64)	566 (36)	963 (61)	621 (39)
Nº de células CD4 (média) – células/mm ³	NA	491	NA	497	NA	499
Nº de indivíduos com relações sexuais com parceiro que não o do estudo, no último mês (%)	150 (9)	84 (5)	134 (8)	106 (7)	122 (8)	103 (7)
Uso de contraceptivo feminino - nº/nºtotal de mulheres (%)	263/598 (44)	290/986 (29)	275/566 (49)	324/1013 (32)	299/621 (48)	321/963 (33)
Nº de gravidezes – nº/nºtotal de mulheres (%)	0/598	152/986 (15)	0/566	135/1013 (13)	0/621	118/963 (12)

Todos os participantes do estudo receberam, inicialmente, aconselhamento sobre redução de risco de transmissão do vírus, diagnóstico e consequente tratamento para outras IST’s, bem como a possibilidade de vacinação contra a hepatite B e a entrega da medicação respetiva ao seu grupo. A partir daí, as visitas passaram a ser mensais, de modo que o controlo da adesão à terapêutica, bem como do estado serológico do participante, fosse monitorizado. Além disso, as mulheres também recebiam testes de gravidez e, caso o resultado fosse positivo, seriam encaminhadas para cuidados pré-natais, sendo que poderiam retomar o estudo depois da gravidez e da fase da lactação; quanto aos parceiros seropositivos, também eles foram acompanhados ao longo do estudo, a cada quatro meses, com análises serológicas, com especial enfoque à contagem de células CD4. (42)

Para os indivíduos seronegativos em estudo, o *end point*, ou seja, o ponto em que o indivíduo é retirado do estudo, é caracterizado pela seroconversão do mesmo. Nestes casos, a medicação é imediatamente suspensa e são realizadas colheitas sanguíneas, de

modo a realizarem-se testes rápidos de anticorpos do HIV-1. Depois da confirmação, é levada a análise a amostra retirada inicialmente, antes do estudo começar, de modo a confirmar que a seroconversão ocorreu no âmbito do estudo. (42)

Começamos pelos resultados mais relevantes, entre eles a adesão à terapêutica, um aspeto sempre importante neste tipo de estudos. A medicação em estudo foi dispensada em 96% das visitas, sendo que a causa mais comum para a não dispensa seria a gravidez (taxas de incidência de 11,9 no grupo do tenofovir; 8,8 no grupo do tenofovir+emtricitabina; e 10,0 no grupo do placebo, por cada 100 indivíduos). A principal medida de adesão à terapêutica passa pela contagem de comprimidos derivados da última consulta – deste modo é garantido que o medicamento é tomado. Foi estimado que, e retirando a não adesão às próprias consultas e a retirada, temporária ou definitiva, do estudo em causa, a adesão total no decurso do estudo foi de 92,1%. (42)

Quanto ao objetivo do estudo, a seroconversão, foi observada em 96 participantes. Catorze desses participantes (oito deles nos grupos profiláticos) continham no plasma RNA do HIV-1 nas amostras iniciais fornecidas antes do estudo se iniciar, RNA esse que foi detetado no processo de despistagem descrito anteriormente. Dos restantes 82 participantes infetados com o vírus, 17 pertenciam ao grupo do tenofovir, 13 pertenciam ao grupo do tenofovir+emtricitabina e a maioria, 52 pessoas infetadas com o vírus, pertenciam ao grupo placebo. Isto traduz-se numa redução de 67% no risco de contágio do vírus através da utilização do regime exclusivo de tenofovir e de 75% da redução de contágio utilizando um regime combinado de tenofovir+emtricitabina, comparativamente ao placebo. (42)

Quando comparado com o placebo, as mulheres do estudo atingiram uma redução do risco de contágio na ordem dos 71% utilizando tenofovir e de 66% com o regime tenofovir+emtricitabina; já nos homens, a redução do risco através da PrEP com tenofovir é de 63% e de 84% com tenofovir+emtricitabina. Apesar destes dados, não há provas que a sua eficácia protetiva seja influenciada pelo género. Além disso, durante o período de *follow-up*, 21% dos parceiros seropositivos começaram com a sua terapêutica antirretroviral e foi observado que o efeito da PrEP foi semelhante em termos protetores ao da terapia antirretroviral. (42)

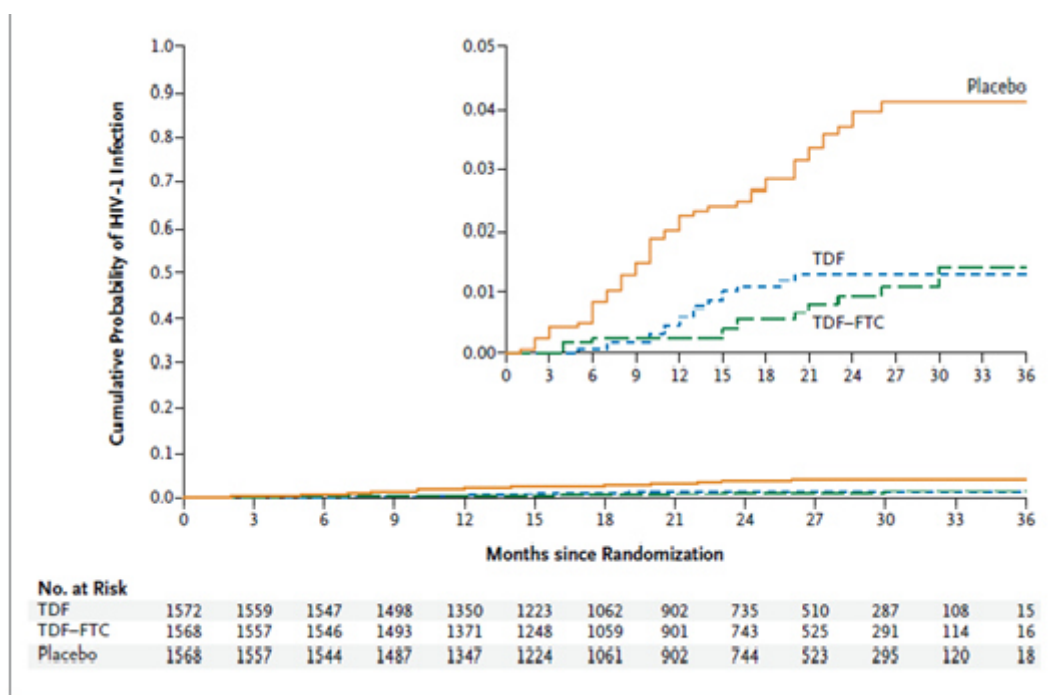


Gráfico 3.2 - Análise estimativa do tempo de infecção por HIV, dependente do tempo (meses) em indivíduos no estudo Partner's PrEP (42)

Como se verifica no **gráfico 3.2**, cedo se demonstra que o efeito protetor do tenofovir, isolado ou em combinação com emtricitabina, num regime diário, e em combinação com outras medidas de prevenção da transmissão do vírus, funciona como uma excelente medida de combate à transmissão de um vírus que continua a fazer frente às medidas convencionais de combate à sua propagação.

Outro aspeto a ter em atenção é a resistência aos fármacos antirretrovirais, fármacos esses que são utilizados na PrEP. Dos oitos participantes do estudo que foram infetados no processo de randomização e que pertenciam ao grupo profilático (tenofovir ou tenofovir+emtricitabina), dois desenvolveram resistências aos fármacos em estudo: um no grupo do tenofovir desenvolveu uma mutação viral resistente ao fármaco (mutação K65R) e o outro indivíduo desenvolveu resistência, no grupo tenofovir+emtricitabina, desenvolveu resistência à emtricitabina (mutação M184V). Por outro lado, nenhum indivíduo infetado depois da randomização sofreu qualquer tipo de mutação. (42)

Em relação aos níveis plasmáticos do fármaco em circulação, dos 29 participantes dos dois grupos profiláticos em estudo que contraíram HIV durante o estudo, apenas 31% destes tinham níveis detetáveis de tenofovir no plasma. Estas amostras foram obtidas durante as visitas periódicas de *check-up*. Esta percentagem é inferior a um grupo aleatório de 198 indivíduos que não foram infetados, dos quais 82% das amostras

recolhidas continham níveis detetáveis de tenofovir. Também os comportamentos sexuais sofreram alterações: inicialmente, 27% dos participantes seronegativos do estudo admitiam ter relações sexuais sem recorrer ao uso do preservativo. Ao longo do estudo, a percentagem de pessoas que não utilizavam o preservativo diminuiu, decrescendo para 13% ao fim de 12 meses e apenas 9% ao fim de 24 meses. (42)

Por fim, em relação à segurança dos fármacos em questão, não foram observadas diferenças significativas na frequência de óbitos, efeitos adversos graves ou níveis de creatinina ou fósforo anormais (um possível indicador da função renal, ao nível dos túbulos renais). Estes resultados contrastam fortemente com as descobertas do estudo anterior. Porém, foram observados fenómenos de neutropenia, com maior incidência no grupo do tenofovir+emtricitabina (17% com neutropenias de nível 1 ou 2 e 1% com nível 3 ou 4) do que no grupo do tenofovir (15% com neutropenias de nível 1 ou 2 e 1% com nível 3 ou 4) ou do grupo placebo (12% com neutropenias de nível 1 ou 2 e 1% com nível 3 ou 4). Além disso, e como já reportado anteriormente, foram registados alguns efeitos adversos moderados, com especial enfoque nos problemas gastrointestinais e na fadiga, principalmente no primeiro mês de administração. (42)

Este estudo comprovou assim, à semelhança do estudo apresentado anteriormente, a capacidade protetora que a profilaxia de toma oral, em regime diário, possui nos indivíduos seronegativos: 67% com tenofovir e 75% na combinação tenofovir+emtricitabina. Estes resultados são discordantes de outros estudos apresentados no passado: num estudo de 2010, realizado no Botswana, atingiu-se uma redução da incidência do HIV de apenas 44%, atribuindo-se esta baixa incidência a um também reduzido número de pessoas que aderiam à profilaxia diariamente. (44) O estudo em causa demonstra que, cumprindo as *guidelines* da adesão à terapêutica e das práticas seguras de combate ao vírus, o potencial da PrEP é muito significativo. Salienta-se neste estudo a importância da elevada adesão à terapêutica, que é fundamental para produzir os resultados esperados. De facto, a adesão atingiu valores elevados e foram detetados níveis de tenofovir em 82% das colheitas recolhidas ao longo do ensaio. (42)

4. ASPECTOS CLÍNICOS DA PrEP

Eficácia

Os dois estudos referidos no capítulo anterior são elucidativos da eficácia do Truvada® como profilaxia contra o HIV, apesar de apresentarem resultados ligeiramente diferentes. Além desses dois estudos, outros dois foram considerados pelo The National Institute of Health and Care Excellence (NICE) como “as melhores provas disponíveis para o uso do Truvada® como PrEP” (45):

- On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection (IPERGAY), estudo de eficácia e segurança da utilização do tenofovir+emtricitabina como PrEP em homens com alto risco de contrair HIV, através de um regime *on-demand* (administração antes e depois das relações sexuais – dois comprimidos de Truvada®, duas a vinte e quatro horas antes da relação sexual, seguido de um comprimido 24h após a relação e um outro 24h após o último); (46)
- Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD), estudo de eficácia e segurança da utilização e segurança da utilização do tenofovir+emtricitabina como PrEP, em homens que tiveram relações sexuais sem preservativo nos 90 dias que antecederam o estudo. (47)

Na Tabela 3.3 é possível comparar os quatro estudos enumerados pelo NICE como exemplos a seguir no que toca à avaliação da eficácia do tenofovir+emtricitabina como profilaxia pré-exposição ao HIV.

Tabela 4.1 - Comparação de quatro estudos sobre a eficácia da PrEP

Estudo	Local	População em Estudo	Regime PrEP	Nº de Indivíduos em Estudo	Data	Redução da Incidência de HIV (%)
iPrEx (41)	Brasil, Perú, Equador, África do Sul, Tailândia, EUA	HSH, Mulheres Transsexuais	Diário (1x/dia)	2499	2010	44
IPERGAY (46)	Canadá, França, Alemanha	HSH	<i>On-demand</i>	414	2015	86
PROUD (47)	Reino Unido	HSH, Mulheres Transexuais	Diário (1x/dia)	545	2015	86
Partner's PrEP (42)	Quênia, Uganda	Casais Heterossexuais Serodiscordantes	Diário (1x/dia)	4758	2012	75

Nos quatro estudos apresentados, a PrEP reduziu o risco relativo de infeção por HIV entre 44% e 86%, comparativamente ao placebo ou à ausência de profilaxia. Esta variação de eficácia deve-se à adesão à medicação, que em alguns casos, como o iPrEx, ficou abaixo do estabelecido pelos objetivos. (41) Também ficou comprovado que a PrEP também tem altas taxas de redução do risco relativo em regime *on-demand*, o que pode abrir portas a mais estudos sobre as vantagens e desvantagens deste regime comparativamente ao regime de PrEP diário.

Resistência

Uma das principais preocupações que envolve a profilaxia pré-expositiva ao vírus é o desenvolvimento de resistências. Além dos estudos apresentados anteriormente – iPrEx e Partner’s PrEP – outros três estudos de fase III foram conduzidos de forma a avaliar a segurança da PrEP:

- PrEP em mulheres seronegativas africanas (FEM-PrEP) (VOICE) (48) (49)
- PrEP em indivíduos em risco heterossexuais (TDF2) (50)

Todos estes estudos têm em comum, para além de estudarem os efeitos da PrEP em diversas populações em risco, através da toma oral diária de tenofovir+emtricitabina, o fato de terem como grupo de controlo um grupo placebo.

De notar que alguns indivíduos apresentavam, antes mesmo de ingressar no estudo, resistências. Isto ocorreu em três indivíduos no estudo iPrEX, oito no estudo Partner’s PrEP e um no estudo TDF2.

Tabela 4.2 - Comparação de cinco estudos sobre a PrEP e a resistência

Estudo	População em estudo	Nº de participantes	Seroconversões	Nº de resistências reportadas (durante a profilaxia)
FEM-PrEP (48)	Mulheres seronegativas	1062 no grupo profilático (tenofovir+emtricitabina) 1058 no grupo placebo <u>Total= 2120 participantes</u>	34 no grupo profilático 39 no grupo placebo <u>Total=73 seroconversões</u>	3 no grupo profilático 1 no grupo de controlo <u>Total=4 indivíduos com resistência</u>
VOICE	Mulheres seronegativas	1007 no grupo tenofovir oral 1003 no grupo tenofovir+emtricitabina oral 1009 no grupo placebo oral 2010 no grupo da profilaxia por via tópica (1007 no grupo profilático + 1003 no grupo placebo) <u>Total= 5029 participantes (3019 no grupo de profilaxia oral)</u>	52 no grupo tenofovir 61 no grupo tenofovir+emtricitabina 60 no grupo placebo oral <u>Total=173 seroconversões (grupo de profilaxia oral)</u>	1 no grupo tenofovir+emtricitabina <u>Total=1 individuo com resistência</u>
TDF2	Homens heterossexuais	611 no grupo profilático (tenofoviremtricitabina) 608 no grupo placebo <u>Total= 1219 participantes</u>	10 no grupo profilático 26 no grupo placebo <u>Total=36 seroconversões</u>	0
Partner's PrEP	Casais heterossexuais serodiscordantes	1584 no grupo tenofovir 1579 no grupo tenofovir+emtricitabina 1584 no grupo placebo <u>Total=4747 participantes</u>	17 no grupo tenofovir 13 no grupo tenofovir+emtricitabina 52 no grupo placebo <u>Total=82 seroconversões</u>	0
iPrEX	HSH	1251 no grupo profilático (tenofovir+emtricitabina) 1248 no grupo placebo <u>Total=2499 participantes</u>	36 seroconversões no grupo profilático 64 no grupo placebo <u>Total=100 seroconversões</u>	0
Total		13604 participantes	464 seroconversões	5 resistências

Nas conclusões de todos os estudos (tabela 4.2), foi avaliada a possibilidade de desenvolvimento de resistências. Das 464 seroconversões, num universo de 13604 indivíduos estudados no decorrer dos cinco estudos, apenas foram reportados 5 casos de

resistência (mutações M184V ou K65R) durante o estudo, ou seja, depois da randomização. Foram realizados testes standart que revelaram 4 indivíduos com resistência à emtricitabina (M184V) no estudo FEM-PrEP (51) e uma outra mulher no estudo VOICE (49). Apesar disso, e no que diz respeito aos indivíduos no estudo FEM-PrEP, apenas uma das resistências se deverá atribuir à falha na profilaxia, visto que, em relação aos outros casos, foram detetados nas primeiras oito semanas, às quais a infeção no processo de randomização não foi possível atribuir a responsabilidade; o outro caso ocorreu depois de uma interrupção de 48 semanas do tenofovir+emtricitabina, sendo provável que a resistência tenha sido contraída através do contágio do parceiro seropositivo e não propriamente devido à profilaxia. (51)

A não adesão correta à profilaxia parece ser a principal razão para estas falhas que, apesar de pontuais, podem repetir-se. O doente deve ser consciencializado sobre esta questão e sobre os perigos, tanto para si como para os que o rodeiam, de uma estirpe resistente do vírus se desenvolver. O problema reside numa espécie de paradoxo intermédio da adesão: numa adesão pobre, os indivíduos estão protegidos de mutações, visto não se observar concentração plasmática o suficiente para que tal ocorra; no outro polo, onde se atinge o potencial profilático total através de concentrações do fármaco adequadas para o efeito, a supressão da replicação viral elimina as oportunidades de aparecimento de organismos resistentes à terapêutica. É no meio destes polos opostos que reside a janela de oportunidade do vírus e é neste tipo de doentes onde deve existir um maior cuidado, de forma a disciplinar para um uso responsável do medicamento. (52)

A resistência à profilaxia tem consequências danosas, tanto individualmente como coletivamente. No plano pessoal, consideremos os fármacos envolvidos na terapêutica. A emtricitabina e o tenofovir fazem parte do esqueleto básico da terapêutica de primeira linha, a qual é composta por dois agentes inibidores de transcriptase reversa do nucleótido e nucleósido (lamivudina, tenofovir, emtricitabina e/ou zidovudina), juntamente com um inibidor da transcriptase reversa dos não nucleótidos – nevirapina ou efavirenze. (14) A mutação em causa, M184V, reduz a suscetibilidade à lamivudina e à emtricitabina, ao mesmo tempo que aumenta a atividade do tenofovir e da zidovudina, e por isso efavirenze ou a nevirapina serão os únicos agentes capazes de uma resposta farmacológica adequada. Isso faz com que se recorra à segunda linha terapêutica, cenário não ideal do ponto de vista dos cuidados médicos para o doente. (52)

Esta situação, a nível populacional, pode-se tornar problemática. Sem a primeira linha terapêutica, as armas de combate ao vírus tornam-se mais reduzidas e limitadas, principalmente quando já estão a ser reportadas que, na Europa, os novos casos de doentes que ainda não começaram o tratamento, 1 em cada 10 apresentam uma ou mais resistências aos fármacos antirretrovirais. (53)

Devido a esta questão, a EMA mantém-se, naturalmente, alerta. Um conjunto de estudos, inseridos no plano de farmacovigilância do fármaco pós-aprovação da PrEP, está a ser desenvolvido pela EMA, encontrando-se já em fase de desenvolvimento ou apenas de planeamento. Estes estudos têm como objetivo a constante atualização da informação referente ao fármaco no que toca à sua segurança e eficácia – nos quais englobam a questão das resistências em indivíduos em que se registou seroconversão. Além disso, o organismo responsável pelo medicamento na Europa aconselha a “distribuição de material, destinado ao médico prescritor e ao doente”, de forma a minimizar o risco de desenvolvimento de resistência, material esse que passa pelo reforço da importância da adesão à profilaxia. (54)

Segurança e Toxicidade

Outra das preocupações são os efeitos a longo prazo que a PrEP trará a indivíduos não infetados pelo vírus. Já sabemos que os efeitos adversos imediatos da emtricitabina+tenofovir são, e segundo os estudos de eficácia (que duraram entre 1.2 anos – iPrEX – e 2.4 anos – Partner’s PrEP) já referidos anteriormente, náuseas e vômitos, diarreia e cefaleias. Estes sintomas, no entanto, ocorreram normalmente no primeiro mês de utilização, sendo geralmente sintomas de intensidade ligeira e atingindo apenas uma minoria da população em estudo, pelo que não se pode associar estes efeitos adversos a um possível abandono da PrEP por parte dos novos utilizadores. (41) (42)

Por outro lado, foram detetados no estudo iPrEX níveis elevados de creatinina (41), o que é característico das terapêuticas com tenofovir. Esta subida, embora moderada, merece a atenção dos clínicos, pois constitui um importante indicador da função renal. Essa subida é retratada no gráfico 4.1(55).

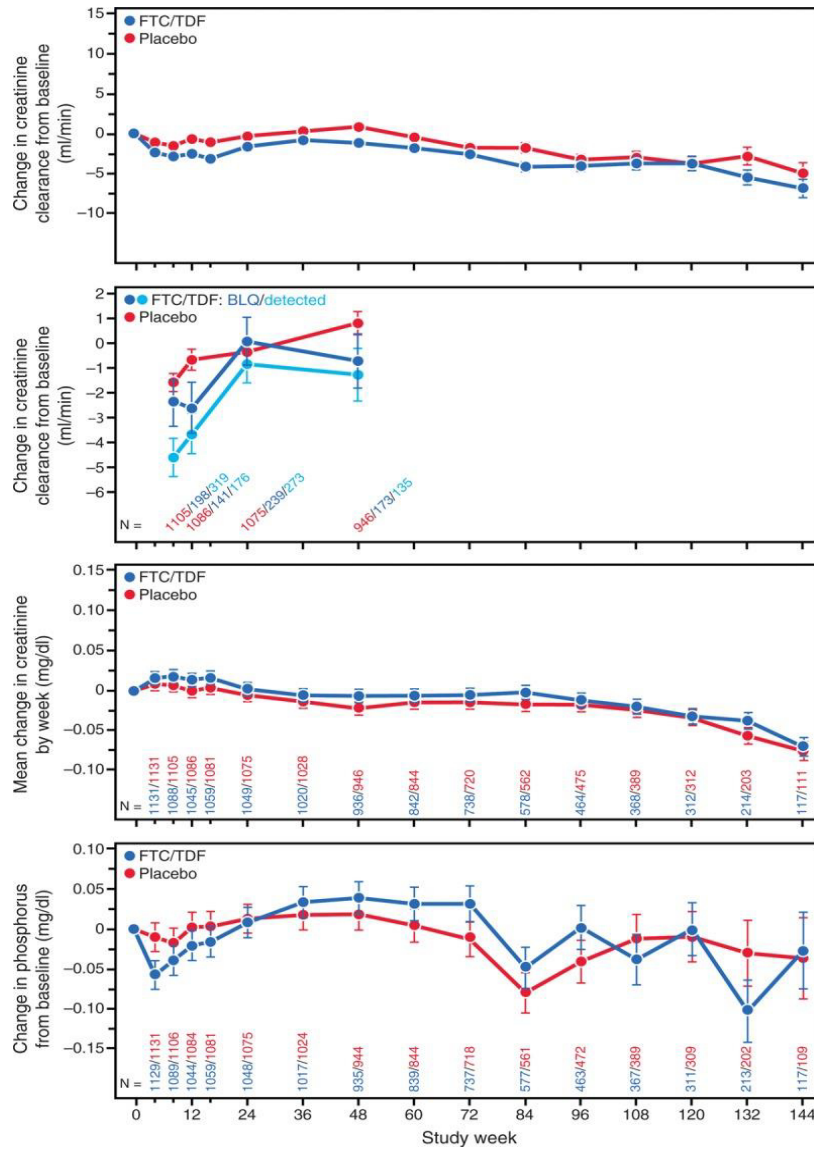


Gráfico 4.1 – Mudanças nos parâmetros renais de indivíduos em PrEP (azul) vs indivíduos em placebo (vermelho) (55)

Os efeitos na creatinina começam a ser notórios por volta da quarta semana de PrEP, com a *clearance* de creatinina (-2.4mL/min) a superar a do grupo *placebo* (-1.1mL/min). No entanto, estes níveis anormais de creatinina foram reversíveis após descontinuação da profilaxia. Isto apenas indica que os médicos precisam de estar alertas em relação à função renal dos indivíduos em PrEP, especialmente aqueles cuja função renal, seja por decréscimo do normal funcionamento da mesma pela idade ou por outro fator associado (diabetes, fármacos cardiovasculares, drogas) já se encontra baixa. (56)

Não houve, pelo menos neste estudo, diferenças assinaláveis nos níveis de fósforo sérico ao longo do tempo, apesar de se ter detetado uma pequena tendência para a diminuição dos níveis de fósforo, o que também pode ser revelador da diminuição da função renal, mais concretamente do funcionamento dos túbulos proximais. (55)

Comportamentos de Risco e Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)

Ao longo de todo o processo de estudo e implementação da PrEP foram várias as vozes que levantaram dúvidas sobre a profilaxia pré exposição ao HIV, por se defender que a medida preventiva iria fazer o oposto do que se comprometia a fazer, ou seja, iria fazer aumentar ainda mais a transmissão do vírus, pois os utilizadores da PrEP iriam diminuir ou mesmo abandonar o uso do preservativo. (57)

Desde logo, esta teoria foi descreditada pelos próprios estudos nos quais a PrEP se baseou, nomeadamente no Partners' PrEP, que avaliou a profilaxia em casais serodiscordantes. O estudo afirmava que o comportamento dos casais em relação ao uso do preservativo não se tinha alterado, havendo mesmo um decréscimo de indivíduos a não usarem o preservativo durante o tempo da análise. Esta tendência positiva deve-se em muito aos profissionais de saúde que acompanharam os indivíduos em estudo, que reforçaram a importância da manutenção do uso do preservativo durante o tempo de utilização da PrEP. (42)

Por outro lado, um estudo comportamental realizado em Seattle, EUA, em relação ao comportamento sexual de 218 homens em PrEP determinou que apenas 78 dos participantes cumpriram a totalidade das visitas (duração de 3 meses), sendo que 108 cumpriram pelo menos uma delas. Um dado preocupante sobre este estudo é o aumento de IST, registado durante o período profilático. (58)

Tabela 4.3 – Proporção das IST diagnosticadas antes e durante um estudo de utilização de PrEP em homens em Seattle (58)

	12 meses antes do início da PrEP	7 dias após o começo da PrEP	Durante a PrEP (Setembro 2014-Junho 2016)
	N (%)	N (%)	N (%)
Todas as IST's			
Clamídia	7 (6,5)	18 (16,7)	24 (22,2)
Gonorreia	11 (10,2)	22 (20,4)	21 (19,4)
Sífilis	11 (10,2)	13 (12,0)	7 (6,5)
Rectal			
Clamídia	5 (4,6)	16 (14,8)	21 (19,4)
Gonorreia	10 (9,3)	15 (13,9)	15 (13,9)
IST's Sistémica			
Gonorreia	2 (1,9)	1 (0,9)	6 (5,6)
Sífilis	10 (9,3)	8 (7,4)	4 (3,7)

O estudo conclui que o número de IST aumentou de forma generalizada durante o período da PrEP, o que se pode traduzir num perigo para a saúde pública e dos indivíduos em questão, pondo também em causa a própria eficácia da profilaxia. Por outro lado, estes resultados são um pouco contraditórios, visto que algumas IST's (sífilis sistémica) diminuíram, sendo difícil fazer alguma generalização a partir deste estudo. Permite-nos sim ficar alertas e precaver esta situação. (58)

5. PERSPECTIVA ECONÓMICA DA PrEP

Na sociedade contemporânea, e considerando uma determinada doença, a mortalidade e morbilidade são dados muito relevantes para a sua caracterização. Mas, e cada vez mais, o impacto económico da doença, considerando a sua cura e/ou tratamento ou, por outro lado, a sua propagação e evolução, são objeto de preocupação e análise. O fator económico desempenha cada vez mais um papel fulcral na altura de decisão terapêutica, quer a nível de *guidelines*, quer a nível direto, na altura de prescrever ou dispensar um medicamento.

Desse modo, a análise do quadro económico é de grande importância, principalmente na aprovação de um novo medicamento ou, neste caso em estudo, de uma nova indicação terapêutica de um fármaco já existente. A profilaxia pré-exposição ao vírus HIV não foge a essa análise financeira, focando a atenção em análises de relação custo-benefício. É muitas vezes graças a estas análises económicas que os recursos (financeiros, humanos e matérias) são orientados para determinada direção e com determinado objetivo.

Começamos pela análise a zonas consideradas mais problemáticas, não só pelo elevado número de infetados pelo vírus, como pela falta de recursos que permitam fazer o combate à infeção, o que torna esta análise ainda mais preciosa. Foram equacionados, num hospital numa zona rural da Zâmbia, dois possíveis cenários de distribuição da profilaxia pré-exposição: o primeiro, priorizado, envolvia a distribuição do tenofovir+emtricitabina a indivíduos considerados mais sexualmente ativos, logo em maior risco de contrair o vírus através do contato sexual – como por exemplo, casais serodiscordantes ou indivíduos com historial clínico de IST; o segundo cenário, não priorizado, passava por atribuir PrEP arbitrariamente, independente do historial clínico ou sexual do participante do estudo. O estudo tem como objetivo determinar qual o método mais eficaz e que permita menos encargos financeiros. (59)

De modo a calcular os custos associados, dividiram-se os indivíduos em estudo (correspondentes a 1795 simulações) em quatro níveis: fase aguda da infeção, fase crónica da infeção e dois estados de HIV, sendo um deles considerado “pré-final”, onde o doente, por incapacidade, presume-se que já não transmite o vírus.

Tabela 5.1 – Sumário dos parâmetros do estudo de custo-benefício da implementação da PrEP numa população rural africana (59)

Estados de doença

<i>Fase aguda da infeção</i>	10-16 semanas após contágio
<i>Fase crónica da infeção</i>	8,31-8,43 anos após contágio
<i>Fase do HIV</i>	6-12 meses após infeção
<i>Estado final do HIV</i>	7-13 meses após infeção

Número de parceiros por ano em cada grupo de risco sexual

<i>Mais alto</i>	7 a 31 parceiros (1,0-2,9% dos indivíduos em estudo)
<i>Segundo mais alto</i>	1,5-2,6 parceiros (15,1-24,0 dos indivíduos em estudo)
<i>Terceiro mais alto</i>	0,1 parceiros (10% dos indivíduos em estudo)
<i>Mais baixo</i>	0 parceiros (63,1-73,9% dos indivíduos em estudo)

Taxas de mortalidade por ano

	%
<i>Estado crónico de HIV</i>	0,098
<i>HIV</i>	0,63
<i>Estado crónico, primeiros 3 meses de tratamento</i>	0,05-0,098
<i>Estado crónico, 6 meses após início de tratamento</i>	0,02-0,05
<i>HIV, primeiros 3 meses de tratamento</i>	0,1-0,3
<i>HIV, 6 meses após início de tratamento</i>	0,03-0,06

% de doentes diagnosticados que cumprem tratamento

70%

Proporção de indivíduos em PrEP

<i>Não priorizado</i>	40-60%
<i>Priorizado (aprox metade dos dois grupos sexuais com maior risco)</i>	5-15%

Efetividade da PrEP

<i>Adesão moderada</i>	20-60%
<i>Adesão alta</i>	50-90%

Redução da transmissão em indivíduos no estudo

90-100%	
% de descontinuação voluntária da PrEP	4-5%

Nº de testes de HIV por ano em PrEP, por cada indivíduo em estudo	1-4
Nº de visitas à clínica no primeiro ano do estudo, por cada indivíduo	8
Custos	
Custo da PrEP por ano	126 dólares/indivíduo
Custo do tratamento por ano	194 dólares/indivíduo
Custo da hospitalização por dia	3.84dólares

Os resultados determinaram que o impacto do tratamento (início do tratamento quando $CD4 < 350$ células/mm³), sem a utilização de PrEP, resultou num declínio de 18% de novos casos, num período estimado de 10 anos. Já em relação à utilização da profilaxia, o método da priorização resultou num decréscimo de 31% de novos casos, enquanto que o não-priorizado conseguiu evitar em 23% os novos casos de transmissão do vírus, isto considerando apenas uma adesão à terapêutica, no mínimo, moderada. (59)

No final do estudo, foi então realizada a análise de relação custo-benefício, cujos resultados apresenta-se na Tabela 5.2.

Tabela 5.2_ Custo-benefício das intervenções profiláticas em relação à terapêutica (59)

Intervenção	Custo total (milhões de \$)	Nº de infeções evitadas (%)	Anos de vida ajustados por qualidade (QALY)	Relação Média Custo-Benefício (\$)
Tratamento standart	4.3			
PrEP não- priorizado	48.2	2333 (23%)	23571 anos	1843
PrEP priorizado	15.8	3200 (31%)	36216 anos	323

Podemos ver pela análise que a implementação da profilaxia teria sempre custos acrescidos comparativamente ao tratamento standard ou seja, sem PrEP, intervindo com a terapêutica antirretroviral nos casos onde a contagem de células CD4 seria abaixo das 355 células por metro cúbico de sangue. No entanto, é notória a diferença entre um

método priorizado, onde apenas os indivíduos com maior risco de contágio realizam a PrEP, do método não-priorizado: enquanto que para a primeira é necessário um encargo financeiro acrescido de 11.5 milhões de dólares, a segunda necessita de um investimento financeiro muito maior, de cerca de 43.9 milhões de dólares. Além disso, e a suportar a ideia de uma PrEP sustentada nos indivíduos de alto risco de contágio, os anos de vida ajustados por qualidade são muito superiores em relação a um modelo de PrEP mais generalizado. Este estudo demonstrou assim que a PrEP, mesmo com uma adesão moderada, é um método que apresenta uma proporção custo-benefício positiva, sendo que se conclui que é preferencial um método de priorização, em que os indivíduos em maior risco de infeção recebam a profilaxia medicamentosa. (59)

E numa outra realidade? Análises de custo-benefício também foram feitas em outros países mais industrializados, entre eles o pioneiro na PrEP, os Estados Unidos da América. O objetivo do estudo era, à semelhança do estudo queniano, averiguar se o método profilático de combate ao HIV era viável do ponto de vista económico. Contudo, este estudo focou-se apenas num grande grupo de risco: homens que fazem sexo com homens, com idade entre os 13 e os 64 anos. (60)

Estimando que existem cerca de 4.3 milhões de HSH nos Estados Unidos, com uma prevalência inicial de 12.3% e uma incidência anual de 0.8%, o estudo subdividiu esta população em diversas fações:

- Estado de infeção do HIV (infetado; não infetado)
- Estado de *screening* (teste serológico realizado, diagnóstico confirmado; teste serológico não realizado, diagnóstico desconhecido)
- Uso da PrEP (a usar PrEP; a não usar PrEP)
- Estado de infeção se for HIV positivo (infeção aguda, HIV assintomático [CD4 < 0,350 x 10⁹ células/L]; HIV sintomático [CD4 0.200-0.350 x 10⁹ células/L]; SIDA [CD4 < 0.200 x 10⁹ células/L])
- Estado do tratamento (a receber tratamento antirretroviral; a não receber tratamento antirretroviral) (60)

Tabela 5.3 – Sumário dos parâmetros gerais do estudo de custo-benefício em HSH nos EUA (60)

<i>Parâmetro</i>	<i>Média</i>	<i>Intervalo</i>
<i>HIV – duração da fase da doença (anos)</i>		
<i>Infeção aguda</i>	0,25	0,08-0,4
<i>HIV assintomático</i>	7	6-10
<i>HIV sintomático</i>	3	1-4
<i>HIV sintomático a receber terapia antirretroviral</i>	18	12-30
<i>SIDA</i>	2	1-3
<i>SIDA a receber terapia antirretroviral</i>	5	2-15
<i>Comportamento Sexual</i>		
<i>Probabilidade de transmissão a indivíduo seronegativo</i>		
• <i>Infeção aguda</i>	0,210	0,10-0,40
• <i>HIV assintomático</i>	0,039	0,02-0,08
• <i>HIV sintomático</i>	0,039	0,02-0,08
• <i>SIDA</i>	0,160	0,08-0,30
<i>Nº de parceiros sexuais/ano</i>	3.0	2.0-5.0
<i>% de utilização do preservativo</i>	40%	30%-60%
<i>Tratamento e diagnóstico</i>		
<i>Fração da população testada para o HIV anualmente</i>	67%	30-90%
<i>Redução do padrão sexual (nº de parceiros sexuais) devido ao aconselhamento e diagnóstico</i>	20%	0-50%
<i>Fração de indivíduos com CD4=0.350 x 10⁹ células/L que iniciaram terapia antirretroviral</i>	50%	25%-75%
<i>Redução da transmissão sexual do vírus devido à terapia antirretroviral</i>	90%	50%-99%
<i>PrEP</i>		
<i>Redução do risco de infeção devido à PrEP</i>	44%	10%-92%
<i>Tempo submetido à PrEP (anos)</i>	20	1-20

Custos (US \$)		
Custos anuais relacionados com HIV		
• <i>Infeção aguda</i>	30	10-500
• <i>HIV assintomático não tratado</i>	4,130	3,000-9,000
• <i>HIV sintomático não tratado</i>	6,934	5,000-9,000
• <i>HIV sintomático tratado (exclui despesas com antirretrovirais)</i>	6,181	5,000-7,000
• <i>SIDA não tratada</i>	21,863	15,000-26,000
• <i>SIDA tratada (exclui despesas com antirretrovirais)</i>	9,950	6,000-17,000
Custo anual da terapia antirretroviral	15,589	12,500-19,000
Custo da PrEP		
<i>Truvada® (medicação para 30 dias)</i>	776	300-1118
<i>Teste de despiste de IST's</i>	54	25-75
<i>Consulta médica</i>	100	10-200
<i>Deteção do potássio na urina e da creatinina sérica</i>	23	10-40
Custo do diagnóstico do HIV	491	125-1200
<i>Custo do teste de anticorpos (sem infeção)</i>	13	5-25
<i>Custo do teste de anticorpos (HIV positivo)</i>	66	50-100

Os resultados do estudo ditaram que, na ausência da PrEP, 491,784 novos casos de HIV ocorreriam no espaço de 20 anos. Essa incidência pode ser substancialmente reduzida através da PrEP: ao iniciar a profilaxia em 20% da população de HSH, o número de infeções evitado, no período de 20 anos, é de 62,759 novos casos; se iniciarmos a profilaxia em metade da população em estudo, os benefícios são ainda maiores, com

143,291 infeções a serem evitadas. No caso de toda a população estar a fazer PrEP, 249,165 novos casos de HIV serão evitados. (60)

Tabela 5.4 – Custo-benefício das diversas estratégias de PrEP num período de 20 anos numa população HSH dos EUA (60)

<i>Estratégia</i>	<i>Novos casos de HIV</i>	<i>Infeções de HIV evitadas</i>	<i>Prevalência do HIV em 20 anos</i>	<i>Custos Totais da PrEP (bilhões de \$)</i>	<i>Custos Totais (bilhões de \$)</i>	<i>Anos de vida ajustados por qualidade (QALY) com PrEP</i>
<i>100% da população HSH com PrEP</i>	242,627	249,156 (51%)	6.4%	495\$	1,366\$	2,217,732
<i>50% da população HSH com PrEP</i>	348,492	143,291 (29%)	7.9%	247\$	1,124\$	1,263,673
<i>20% da população HSH com PrEP</i>	429,025	62,759 (13%)	9.0%	98\$	980\$	550,166
<i>População HSH sem PrEP</i>	491,784	-	9.9%	-	886\$	-

É notório verificar que a PrEP, apesar de ser uma intervenção em saúde eficaz, acarreta bastantes custos, como se pode verificar na Tabela 9. A implementação da PrEP, mesmo para 20% de toda a população HSH, equivale a um custo de 172,091\$ por ano de vida ajustado por qualidade. Esses custos aumentam gradualmente à medida que uma maior percentagem da população é abrangida: em caso de 50% da população HSH estar sobre PrEP, os custos sobem para 188,421\$/ano de vida ajustado à qualidade e, no caso de ser a totalidade da população em estudo, esse valor sobe para 216,480/ano de vida ajustado à qualidade. (60)

Estes resultados traduzem-se em gastos diretos no orçamento para a saúde do país. No total, a implementação da PrEP em 20% da população HSH, ao longo de 20 anos,

traduz-se numa despesa de cerca de 95 biliões de dólares (98 biliões de dólares para a PrEP, aos quais se subtrai 3 biliões de poupança em cuidados de HIV), o que se traduz em quase 2 milhões de dólares por cada infeção que a profilaxia evitou. (60)

Os dados anteriores referem-se à profilaxia na totalidade da população, sem priorizar. E se, tal como concluiu o estudo apresentado anteriormente (59), se utilizasse a PrEP apenas em indivíduos com alto risco de transmissão? Ao localizar os indivíduos com potencial risco acrescido de contrair HIV (considerou-se aqueles que têm 5 ou mais parceiros sexuais, em média, por ano), ao invés de fornecer à generalidade da população, estarem a ser mais efetivos, tanto do ponto de vista da profilaxia do HIV como do ponto de vista económico?

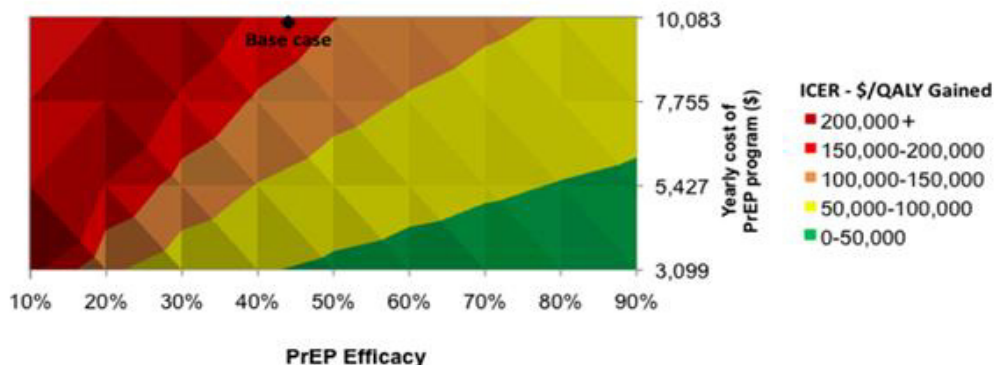
Tabela 5.5 – Custo-benefício das diversas estratégias de PrEP num período de 20 anos numa população HSH de alto risco dos EUA (60)

<i>Estratégia</i>	<i>Novos casos de HIV</i>	<i>Infeções de HIV evitadas</i>	<i>Prevalência do HIV em 20 anos</i>	<i>Custos Totais da PrEP (biliões de \$)</i>	<i>Custos Totais (biliões de \$)</i>	<i>Anos de vida ajustados por qualidade (QALY) com PrEP</i>
<i>100% da população HSH com PrEP</i>	155728	167143 (52%)	17%	85\$	272\$	1,439,261
<i>50% da população HSH com PrEP</i>	227686	95185 (29%)	23%	42\$	233\$	817,655
<i>20% da população HSH com PrEP</i>	281809	41061 (13%)	28%	28\$	210\$	352,840
<i>População HSH sem PrEP</i>	322871	-	31%	.	196\$	-

Comparativamente ao uso generalizado da PrEP, ao localizar os indivíduos com maior risco estamos a diminuir os custos. Se toda a população em risco iniciar PrEP (corresponde cerca de 20% do total da população em estudo), durante um período de 20 anos, os custos desta medida acrescem em 75.5 biliões de dólares, ou seja, cerca de 600.000\$ por cada infeção prevenida. Os custos com PrEP correspondem a 85,2 biliões de dólares, o que representa 4,3 biliões por ano. Se menos indivíduos em risco usarem a PrEP, cenário mais provável e realista, os custos ainda são menores: 50% dos indivíduos equivalem a 41.9 biliões de dólares de custos relacionados com a saúde e se escolhermos uma amostra de apenas 20% de indivíduos em risco, esse valor desce para os 28 biliões de dólares. (60)

A adesão à profilaxia também desempenha um papel fundamental nos custos da PrEP. Para um utilizador da PrEP que adere pouco à profilaxia, os custos vão ser menores, visto que a necessidade de reabastecimento da medicação é menor. Se um indivíduo em PrEP tomar, em média, apenas 50% da sua medicação mensal, os custos são de 25,165\$/QALS, comparativamente com os 52,443\$/QALS de um utilizador que cumpra as indicações em relação à posologia correta. (60)

(a) Análise de custo-benefício referente à totalidade da população HSH nos EUA



(b) Análise de custo-benefício referente à população HSH em risco de contrair HIV nos EUA

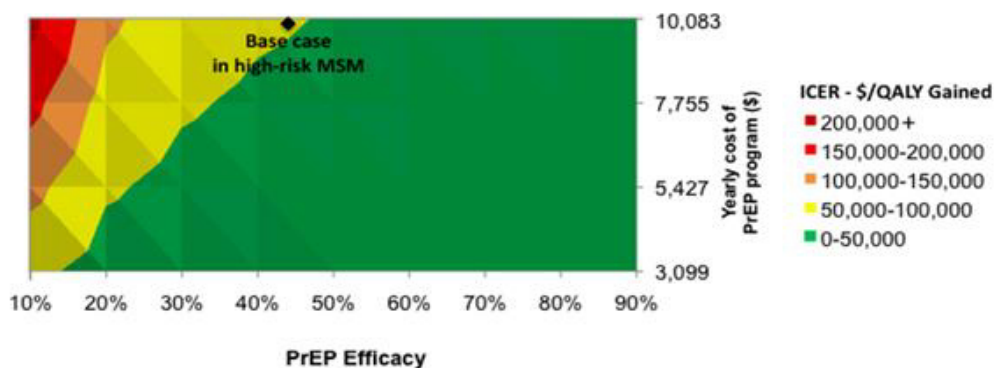


Gráfico 5.1 – Gráficos de custo-benefício em relação à população HSH nos EUA (a) e à população HSH em alto risco de adquirir HIV (b) (60)

O gráfico 5.1 demonstra o que os resultados ditavam: que identificar e proteger os indivíduos com maior risco de contração do vírus do HIV é o método mais custo-efetivo. A eficácia da profilaxia, que está dependente da correta adesão à terapêutica, é um fator de extrema importância, não só para o sucesso da própria profilaxia, mas também para o balanço final das finanças e do encargo que a PrEP poderá ter no orçamento final relativo à saúde. E, apesar das boas indicações que a PrEP em indivíduos de alto risco deixaram durante este estudo, não deixam de estar envolvidos valores monetários bastante avultados e que precisam de um esforço orçamental para serem postos em prática médica corrente. (60)

6. CONTEXTO SOCIAL DA PrEP

Não é só o aspeto financeiro que importa na hora de transformar a PrEP do campo teórico para o campo prático: o aspeto social desta medida é também um fenómeno complexo que merece análise e reflexão. Fazer com que a PrEP seja implementada com sucesso é mais do que simplesmente tomar um comprimido por dia: é enquadrar isso num determinado padrão psicológico e sociológico e avaliar como a profilaxia farmacológica pode afetar dinâmicas de relacionamento, da própria natureza da sexualidade e até mesmo da cultura de determinado indivíduo.

E até que ponto a PrEP vem mudar as regras do jogo? Demonstrou-se até ao momento que a PrEP é especialmente vantajosa em HSH, casais serodiscordantes e homens e mulheres que utilizem drogas injetáveis. Associados a estes grupos de risco eram acompanhados as noções de “sexo protegido” (através da utilização do preservativo) ou “sexo desprotegido”, “sexo seguro”, entre outras, denominações essas adotadas a nível institucional pelas organizações de saúde. Graças à PrEP e à utilização de fármacos como método preventivo da transmissão do vírus do HIV, estes termos estão a cair por terra, ao ponto do Centro de Controlo de Doenças americano (CDC) deixado de utilizar o termo “sexo desprotegido” para referir-se a relações sexuais sem preservativo. (61) Esta pequena mudança demonstra o impacto que a PrEP tem: mesmo sem preservativo, ao utilizar a profilaxia, estamos sob algum tipo de proteção contra o vírus. Importa no entanto referir que esta mudança não pode ser encarada como um incentivo ao abandono do uso do preservativo.

Do ponto de vista do utilizador da PrEP, confere-lhe pela primeira vez controlo sobre proteção contra o vírus. As medidas preventivas contra o vírus para um indivíduo seronegativo dependiam sempre do parceiro, passando pelo uso do preservativo durante as relações. Com a PrEP, o indivíduo reclama para si próprio a responsabilidade de se proteger contra o vírus, o que pode resultar, além do menor número de infeções anuais por HIV, num sentimento de controlo que pode ser importante a nível pessoal e sexual. (62)

No entanto, é notório que ainda há muita desinformação, ou mesmo desconhecimento do método. Num estudo realizado em mulheres em risco de contrair HIV (incluindo trabalhadoras sexuais, mulheres em casais serodiscordantes e utilizadoras

de drogas injetáveis) nos EUA, menos de 10% das 144 mulheres em estudo afirmaram conhecer o método, mostrando as restantes frustrações pelo fato de as instituições e os cuidadores destas não informarem os utentes sobre esta opção preventiva. Os participantes do estudo também se mostraram igualmente apreensivos por ninguém no meio social destas ter conhecimento da PrEP, o que demonstra que ainda há um caminho a percorrer no que toca à divulgação e informação da profilaxia pré-exposição do HIV. (63)

No mesmo estudo as mulheres em causa levantaram determinadas preocupações em relação a potenciais barreiras no acesso livre à PrEP, como por exemplo a possibilidade de efeitos secundários. Também se mostraram apreensivas em relação aos custos da profilaxia e se os seguros de saúde, privados ou públicos, estariam dispostos a participar as medidas. Devido à natureza da epidemia, estas mulheres afirmam que os encargos financeiros não deveriam estar à responsabilidade dos utilizadores da PrEP e que os meios para adquirir a PrEP deveriam estar disponíveis para a mulher tal como estão disponíveis outros métodos preventivos, como por exemplo a pílula do dia seguinte. (63)

Num outro estudo social, realizado em indivíduos com alto risco de contágio de HIV (HSH e migrantes africanos) no Reino Unido demonstrou outro tipo de preocupações em relação à PrEP, nomeadamente em relação à própria efetividade do método profilático. Os participantes do estudo mostraram desconfiança em relação à percentagem de redução do risco relativo de contrair HIV, considerando insuficiente a percentagem apresentada (aproximadamente 70% de redução do risco), demonstrando ainda desagrado em relação ao facto da toma ser diária e da utilização do preservativo ser aconselhada, demonstrando assim um sentimento de insegurança em relação à possível utilização da PrEP. Mais uma vez, os efeitos secundários que advém da emtricitabina e do tenofovir foram abordados pelos participantes, referindo-se que estes são uma das grandes desvantagens da PrEP aos olhos dos potenciais beneficiários desta. (64)

E, como não podia deixar de ser, o estigma associado ao HIV. Historicamente, o HIV esteve sempre associado a uma certa marca social, o que muitas vezes impediu a correta prevenção e tratamento do vírus. Há populações onde os doentes seropositivos enfrentam preconceito e discriminação de diversas formas, desde a limitação no acesso à terapêutica, preservativos e diagnóstico como danos psicológicos e culturais. Este preconceito, iniciado nos anos 80 e que perdura até aos dias de hoje, deve-se à natureza

da própria doença, que era encarada como uma sentença de morte e associada a comportamentos que a sociedade de outrora não aprovava (uso de drogas, homossexualidade e o próprio sexo eram considerados temas *tabu*) (65). Este comportamento tem muitos efeitos nefastos, a começar pela própria deteção do vírus: no Reino Unido, 39% das novas infeções por HIV em 2015 eram diagnosticadas já num estado tardio da infeção (contagem de células CD4 abaixo das 350 células/dL). (66) O isolamento social que muitas vezes acompanha o diagnóstico positivo do HIV pode levar a depressão e até mesmo suicídio. (65)

O estigma pode também propagar-se para a PrEP. Esse sentimento começou ainda na fase preliminar dos estudos de eficácia, nomeadamente no iPrEX (41), em que foi reportado que o estigma de adquirir a medicação era considerado um entrave à aquisição da mesma, falhando-se assim na adesão à profilaxia. Esse estigma foi associado a alguns fenómenos: primeiro, a possibilidade de, aos olhos de terceiros, serem vistos como indivíduos seropositivos, visto possuírem a mesma medicação que os doentes infetados com HIV; segundo, o fato da profilaxia estar, como vimos anteriormente, associado a certos grupos de risco, como os HSH, pode afastar os indivíduos da toma diária, visto recearem discriminação pessoal e social devido à sua sexualidade. (67)

Também derivado desse mesmo estigma, um ensaio clínico de fase I realizado no Quênia em trabalhadoras sexuais reportou que o Truvada® se parecia demasiado com um antirretroviral, havendo o problema de ser facilmente reconhecido como “medicação para o HIV” e não como profilaxia, levantando assim discriminação e, neste caso em concreto, a perda de rendimentos, devido ao facto da fonte de rendimento destas mulheres ser obtido através de relações sexuais. A própria dissolução do comprimido na boca causava transtorno a estas mulheres, visto que tangia a língua do azul característico dos comprimidos, obrigando-as a medidas de limpeza extraordinárias de forma a tornar a toma da medicação indetetável. (67)

É por tudo isto que é necessária a intervenção médica personalizada, de forma a garantir que, não só a profilaxia é cumprida de forma adequada, mas também que o indivíduo em profilaxia possa expor as suas dúvidas e manifestações, quer sejam elas de ordem sistémica ou psicológica.

7. O FUTURO DA PrEP E DO HIV

O papel do farmacêutico na PrEP

O papel do profissional de saúde é fundamental para a implementação de uma medida tão importante e contestada como a PrEP. Cabe a eles a identificação dos indivíduos chave para que a profilaxia cumpra todo o seu potencial. Estratégias de otimização da adesão, monitorização da segurança do fármaco e aceitação da PrEP por parte da população em geral e também dos próprios indivíduos em risco são dependentes da postura de todos os envolvidos nesta operação.

Sendo o farmacêutico, em muitos casos, o profissional de saúde de mais fácil acesso e ao qual a maioria da população mais recorre em primeira instância, é imperativo que este colabore com a melhor informação e o melhor cuidado possível no que toca a este tema. Estratégias que melhorem a adesão à terapêutica por parte do indivíduo em PrEP, de modo a que o total efeito profilático contra o vírus seja ativado, podem ser sugeridas pelo farmacêutico, estratégias essas que podem passar pelo envio de mensagens, alarmes ou promoção de sistemas organizadores de medicamentos (“*pillboxes*”), bem como o aconselhamento farmacêutico, individualizado ou em grupo, do utente em PrEP, para que este introduza na rotina diária a toma da medicação. (68)

Além disso, as visitas de *follow-up* e monitorização da medicação podem ser feitas por um farmacêutico especializado, cuja tarefa vai muito para além da dispensa da medicação. Este farmacêutico seria responsável pela contagem de comprimidos, de modo a certificar-se que o utente estaria a aderir à medicação; aconselhamento farmacêutico no que toca à adesão da medicação e a possíveis comportamentos de risco que possam pôr em risco a profilaxia contra o HIV; teste diagnóstico de despistagem de HIV e outras análises laboratoriais, tais como níveis de creatinina sérica e contagem de células CD4; e o registo e resposta a algum possível efeito adverso consequente da PrEP, bem como de possíveis interações medicamentosas, avaliação da função renal, entre outros. (68)

PrEP em Portugal: Para Quando?

Em Portugal, foi recentemente dado o primeiro passo para o acesso à PrEP, através do Despacho nº4835/2017, publicado em Diário da República a 2 de Junho do presente ano. Nele, o Gabinete do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde, Fernando Manuel Ferreira Araújo, assina o despacho que refere que a PrEP “constitui uma prioridade (...) tendo em vista a redução de novos casos” (69). Dessa forma, o Secretário de Estado solicita à Direção Geral de Saúde (DGS), em conjunto com a Administração Central do Sistema de Saúde, I.P (ACSS) a apresentação de normas sobre a PrEP, que abordem regras de prescrição e o acesso ao medicamento. Além disso, deverão também apresentar uma “proposta para o processo de acessibilidade direta para a consulta de especialidade hospitalar, no âmbito da Rede de Referenciação da Infecção por HIV, para os utentes com risco de aquisição de infeção HIV”. (69) O despacho referido encontra-se na íntegra no Anexo I.

Por enquanto, Portugal permanece como um país sem acesso livre e participado à PrEP. Isto numa altura onde a informação sobre a profilaxia pré exposição é cada vez maior, chegando a um maior número de pessoas interessadas nela.

O que não invalida que não haja já em Portugal utilizadores da medida. Segundo um estudo realizado pela Universidade do Porto, numa população HSH em Lisboa (4243 indivíduos), reportou que, numa amostra de 28 (0,7%) já utilizavam a PrEP, apesar de ela não estar disponível em Portugal. (70)

Tabela 7.1 – Comparação das características comportamentais entre os utilizadores e ou não-utilizadores da PrEP (70)

	Uso da PrEP		ρ
	<u>Não utilizador</u>	<u>Utilizador</u>	
Nº de visitas <i>check-up</i>	1 (1-2)	3 (2-4)	<0.001
Nacionalidade			
Portuguesa	88 (83.0%)	14 (60.9%)	0.025
Outra	18 (17.0%)	9 (39.1%)	
Uso do Preservativo (parceiro ocasional)			
Ocasionalmente/Raramente/Nunca	47 (45.5%)	8 (29.6%)	0.141
Sempre	45 (41.7%)	17 (63.0%)	
Sem parceiro ocasional	16 (14.8%)	2 (7.4%)	
Sexo Sem Preservativo (com parceiro estável seropositivo)			
Sim	4 (3.6%)	2 (7.1%)	0.345
Não	108 (96.4%)	26 (92.6%)	
Diagnóstico de IST nos últimos 12 meses			
Nenhuma	102 (91.1%)	27 (96.4%)	
Pelo menos uma	10 (8.9%)	1 (3.6%)	
Conhecimento e uso da Profilaxia Pós Exposição			
Não tinha conhecimento	58 (52.3%)	9 (34.6%)	0.014
Tem conhecimento mas nunca utilizou	52 (46.8%)	14 (53.8%)	
Utilizou	1 (0.9%)	3 (11.5%)	

Podemos aferir pelos resultados que os utilizadores da PrEP frequentaram com maior regularidade as visitas de *check-up* englobadas no estudo e estão melhor informados acerca da utilização de agentes antirretrovirais pós-relação sexual de risco – Profilaxia Pós Exposição. Em comum entre ambos os grupos têm a utilização do preservativo e o diagnóstico de IST. (70)

Este estudo revela que, apesar de clinicamente, em meio hospitalar, ainda não estar a ser posta em prática, a PrEP já é utilizada em Portugal, o que só demonstra a urgência na regularização e entrada em vigor nos centros hospitalares, de modo a que os indivíduos em risco sejam acompanhados por profissionais de saúde competentes e que ofereçam todos os cuidados necessários para o bom funcionamento da profilaxia. (70)

E em relação à comparticipação, deve o Estado Português comparticipar a PrEP? E de que forma?

Em 2014, a UNAIDS definiu objetivos globais em relação à epidemia de HIV, objetivos esses a ser cumpridos até 2020. Definiram-se os chamados “90:90:90#”: 90% das pessoas que vivem com HIV saberem do seu diagnóstico; 90% dos diagnosticados com HIV receberem terapia antirretroviral; e 90% de todos os doentes tratados com terapia antirretroviral terem as suas cargas virais suprimidas. Os estudos sugerem que, se estes objetivos forem cumpridos, a epidemia da SIDA terá fim no ano de 2030. (71)

Para que isso ocorra, é necessário um esforço a nível global ao nível da prevenção, diagnóstico e tratamento do HIV. Esse objetivo, juntamente com os número de HIV em Portugal, que apresentam tendência na diminuição ano após ano, mas que continua longe da média da EU (13). Daí ser necessário o *targeting* de indivíduos que sejam mais propensos ao contágio do vírus, de modo a que a estes seja possível a implementação da PrEP. Isso só é possível se o governo português comparticipar a medida, de modo a que os objetivos traçados mundialmente não escapem a Portugal.

8. CONCLUSÃO

Começamos por concluir o que foi notório durante este trabalho: a PrEP é um método que resulta numa redução substancial do risco de transmissão de um vírus que foi – e continua a ser – devastador para a saúde pública a nível mundial. Esta redução da probabilidade de transmissão, através da toma diária de Truvada®, reduz os níveis de transmissão do vírus em valores que podem ir de 44% (41) até 75% (42), segundo os estudos nos quais a aprovação do método foi submetida.

Sendo assim, o que impede a implementação deste método a uma maior escala? O principal entrave será, talvez, o fator económico. É certo que implementar a profilaxia pré-exposição será uma operação que necessitará de um sacrifício orçamental acrescido. E esse fato, num país com uma situação económica tão delicada como Portugal, pode pesar na decisão.

Porém, como se demonstrou neste trabalho, o custo da implementação da PrEP pode ser custo-efetivo, se aplicado nas condições corretas. (59) (60) Isto é, a PrEP deve ser prescrita apenas em indivíduos que apresentem alto risco de contágio do HIV, como por exemplo: HSH, utilizadores de drogas injetáveis, casais serodiscordantes, trabalhadoras sexuais, transsexuais e pessoas a cumprir pena prisional. (72) Os custos acrescidos desta intervenção poderiam ser suportados pelas taxas moderadoras que os utilizadores, segundo o escalão em norma, são sujeitos. Também os preços do Truvada® podem ser renegociados, através de protocolos governamentais ou condições comerciais, dependendo da aquisição de um determinada quantidade de medicamento.

A responsabilidade de eleger estes indivíduos em risco seria da competência de um profissional de saúde adequado (médico ou, como se referiu, farmacêutico), que sinalize e encaminhe para a primeira consulta. Além disso, é necessário um esforço acrescido por parte de outros indivíduos ou instituições, como serviços de ação social, escolas e universidades, organizações de cariz solidário que trabalhem no dia-a-dia com estes indivíduos em risco, de modo a, também estes, contribuírem para a difusão da correta informação sobre a PrEP e o encaminhamento dos indivíduos em risco para os devidos cuidados de saúde.

Do ponto de vista social, e para que a PrEP atinja os níveis de proteção contra o HIV a que se propõe, é de extrema importância que a implementação seja suportada por

um programa, a nível nacional, de introdução do método, guiada quer pela (clara) evidência científica, quer também, e talvez mais importante, pelo combate ao estigma. O estigma, como referido anteriormente, é um entrave à adesão à profilaxia e, consequentemente, ao sucesso do próprio programa. É assim necessário criar medidas de forma a contribuir para que o programa de profilaxia pré-exposição seja de fácil acesso, sem quaisquer inconvenientes para o utilizador, e considerado, quer para a própria pessoa sob PrEP, quer para a população em geral, como uma medida positiva. Essas medidas podem passar por:

- Educação da população em geral, providenciando informação sobre a PrEP, através da criação de um programa de educação para a saúde;
- Educação de todos profissionais de saúde, através da transmissão de técnicas que permitam a inclusão e a melhor informação, de forma a criar uma relação doente-profissional de saúde que pode ser de grande importância na adesão à profilaxia;
- Criação de leis que protejam os utilizadores da PrEP de serem alvo de discriminação a nível social ou laboral, bem como o direito à obtenção da PrEP de uma forma livre;
- Continuação e expansão de programas que protejam indivíduos em risco de contágio de HIV, como por exemplo a troca de seringas, a distribuição de preservativos, o diagnóstico de HIV e outras IST's, entre outros.

Apesar de tudo, a escolha sobre a utilização ou não da PrEP deve recair no utente. A PrEP só é efetiva quando o utilizador da mesma demonstra interesse e informação suficiente para aderir, por ele próprio, à profilaxia. Caso contrário, ou seja, num regime de obrigatoriedade, a PrEP pode não surtir os efeitos desejados, visto que o utente não toma, de livre e espontânea vontade, a medicação, o que pode levar à não adesão da mesma.

Antes de nos debruçarmos para o futuro, é o presente que mais importa. E no que toca ao presente ainda há muito por fazer. É necessário, desde já, criar estruturas de suporte aos utilizadores da PrEP antes de nos preocuparmos com o passo a seguir; é necessário legislar e pôr em prática, de forma a que todos possam exercer o seu direito, de livre e espontânea vontade, de utilizar a PrEP, ao invés de nos preocuparmos com outros fármacos antirretrovirais que também possam ser utilizados como profilaxia pré-vírus.

A PrEP pode ser a “machadada final” numa doença que se alastra há demasiado tempo e com consequências demasiado letais. Faz parte da responsabilidade de todos – população, profissionais de saúde, organizações governamentais – acabar de vez com este flagelo e a PrEP, em conjunto com um programa de Saúde Pública suportado no livre acesso, na informação, no aconselhamento de potenciais indivíduos em risco e em consultas regulares com um profissional de saúde pode ser a solução que faltava.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Antunes F. Manual Sobre SIDA. 4^o. Lisboa: Permanyer Portugal; 2011.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HIV Transmission [Internet]. 2017 [cited 2017 Jan 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/transmission.html>
3. AVERT. HIV strains and types [Internet]. 2015 [cited 2017 Aug 16]. Available from: <https://www.avert.org/professionals/hiv-science/types-strains>
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HIV Basics [Internet]. 2017 [cited 2017 Mar 8]. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/whatishiv.html>
5. World Health Organization. HIV/AIDS Fact Sheet [Internet]. WHO. World Health Organization; 2016 [cited 2017 Jan 26]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>
6. George HM. Diagnóstico e Rastreio Laboratorial da Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana. Direção Geral da Saúde. 2011;1–4.
7. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. 2011 Sep [cited 2017 Jun 15];1(1):a006841. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22229120>
8. The Albion Center. A HIV/AIDS TIMELINE Emphasising the Australian / New South Wales Perspective. [cited 2017 Aug 19]; Available from: http://www.acon.org.au/wp-content/uploads/2015/04/History_of_HIV_5th-Edition.pdf
9. U.S Department of Health and Human Services. The HIV Life Cycle [Internet]. AIDSinfo. 2017 [cited 2017 Jan 26]. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/education-materials/fact-sheets/19/73/the-hiv-life-cycle>
10. Barré-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy J-F. Past, present and future: 30 years of HIV research. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2013 Oct 28 [cited 2017 Apr 15];11(12):877–83. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrmicro3132>
11. World Health Organization Africa. Overview: HIV/AIDS - WHO | Regional Office for Africa [Internet]. [cited 2017 May 14]. Available from: <http://www.afro.who.int/en/hiv/overview.html>
12. Carlos H. Conde. Fueling the Philippines' HIV Epidemic | Human Rights Watch [Internet]. Human Rights Watch. [cited 2017 May 14]. Available from: <https://www.hrw.org/report/2016/12/08/fueling-philippines-hiv-epidemic/government-barriers-condom-use-men-who-have-sex>
13. Diniz A, Duarte R, Bettencourt J, Melo T de, Gomes M, Oliveira O. Infecção por VIH, SIDA e Tuberculose em números – 2015. Direção Geral de Saúde. 2015.
14. George FHM. Abordagem terapêutica inicial da infecção por vírus de imunodeficiência humana de tipo 1 (VIH-1), em adultos e adolescentes. Norma Da Direção - Geral Da Saúde [Internet]. 2013;1(1):9. Available from: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i018596.pdf>
15. European AIDS Clinic Society. HIV and AIDS treatment -Medication and Care [Internet]. [cited 2017 Jun 4]. Available from: <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/55-2>
16. Waters L, Churchill D, Ahmed N, Angus B, Boffito M, Bower M, et al. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015. Vol. 2015. 2016.

17. Laskey SB, Siliciano RF. A mechanistic theory to explain the efficacy of antiretroviral therapy. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2014 Sep 29 [cited 2017 Jun 11];12(11):772–80. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrmicro3351>
18. Katsung B, Masters S, Trevor A. *Basic & Clinical Pharmacology*. 12^o. Mc Graw Hill; 2012. 601-611 p.
19. CHMP - EMA. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Abacavir. 2016 [cited 2017 Aug 30]; Available from: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=595242&tipo_doc=rcm
20. CHMP - EMA. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Emtricitabina. [cited 2017 Aug 30]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000533/WC500055586.pdf
21. CHMP - EMA. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Lamivudina. [cited 2017 Aug 30]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001113/WC500035751.pdf
22. CHMP - EMA. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Tenofovir. [cited 2017 Aug 30]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004049/WC500218225.pdf
23. Mackie N. Resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors [Internet]. *Antiretroviral Resistance in Clinical Practice*. Mediscript; 2006 [cited 2017 Jun 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21249773>
24. CHMP - EMA. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Efavirenze. [cited 2017 Aug 30]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002352/WC500121447.pdf
25. CHMP - EMA. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Etravirine. [cited 2017 Aug 30]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000900/WC500034180.pdf
26. CHMP - EMA. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Nevirapina. [cited 2017 Aug 30]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001119/WC500041898.pdf
27. van Maarseveen N, Boucher C. Resistance to protease inhibitors [Internet]. *Antiretroviral Resistance in Clinical Practice*. Mediscript; 2006 [cited 2017 Jun 11]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21249774>
28. Moran CA, Weitzmann MN, Ofofokun I. The protease inhibitors and HIV-associated bone loss. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2016 May [cited 2017 Jun 11];11(3):333–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26918650>
29. CHMP - EMA. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Darunavir. [cited 2017 Aug 30]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004068/WC500220723.pdf
30. CHMP - EMA. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO -

- Fosamprenavir. [cited 2017 Aug 30]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000534/WC500035345.pdf
31. CHMP - EMA. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Ritonavir. [cited 2017 Aug 30]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000127/WC500028728.pdf
 32. CHMP - EMA. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Saquinavir. [cited 2017 Aug 31]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000113/WC500035084.pdf
 33. Brooks M. FDA Clears Once-Daily Raltegravir (Isentress HD) for HIV [Internet]. [cited 2017 Jun 11]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/880864>
 34. WHO | Pre-exposure prophylaxis. WHO [Internet]. 2017 [cited 2017 Jun 25]; Available from: <http://www.who.int/hiv/topics/prep/en/>
 35. EMA. Resumo das Características do Medicamento Truvada. 2010;1–29.
 36. Kelly J. FDA Panel Recommends First Drug for HIV Prevention [Internet]. MedScape. 2012 [cited 2017 Jul 3]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/763714>
 37. European Medicines Agency. First medicine for HIV pre-exposure prophylaxis recommended for approval in the EU: Truvada to enhance existing HIV prevention strategies [Internet]. 2016 [cited 2017 Aug 13]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/07/WC500210885.pdf
 38. AVAC - Global Advocacy for HIV Prevention. Regulatory Status of TDF/FTC for PrEP [Internet]. Global Advocacy HIV Prevention. [cited 2017 Jul 3]. Available from: <http://www.avac.org/infographic/regulatory-status-tdftc-prep>
 39. Van Rompay KKA, Kearney BP, Sexton JJ, Collier AC, Lawson JR, Blackwood EJ, et al. Evaluation of Oral Tenofovir Disoproxil Fumarate and Topical Tenofovir GS-7340 to Protect Infant Macaques Against Repeated Oral Challenges With Virulent Simian Immunodeficiency Virus. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2006 Sep [cited 2017 Jul 9];43(1):6–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16810108>
 40. Garcia-Lerma JG, Otten RA, Qari SH, Jackson E, Cong M, Masciotra S, et al. Prevention of Rectal SHIV Transmission in Macaques by Daily or Intermittent Prophylaxis with Emtricitabine and Tenofovir. Carr A, editor. *PLoS Med* [Internet]. 2008 Feb 5 [cited 2017 Jul 4];5(2):e28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254653>
 41. Strange C, Nakata K, D P, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *N Engl J Med*. 2011;2010:1595–606.
 42. 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.
 43. 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 Aug 2 [cited 2017 Aug 19];367(5):399–410. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1108524>
 44. 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]. 2010 Dec 30 [cited 2017 Apr 6];363(27):2587–99. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1011205>
45. Nacional Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Pre-exposure prophylaxis of HIV in adults at high risk :Truvada (emtricitabine / tenofovir disoproxil). 2016. p. 1–50.
 46. 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 Dec 3 [cited 2017 Aug 19];373(23):2237–46. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1506273>
 47. 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]. 2016 Jan [cited 2017 Aug 19];387(10013):53–60. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615000562>
 48. 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 Aug 2 [cited 2017 Sep 12];367(5):411–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22784040>
 49. 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 Aug 2 [cited 2017 Jul 21];367(5):411–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1202614>
 50. 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* [Internet]. 2012 Aug 2 [cited 2017 Jul 21];367(5):423–34. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1110711>
 51. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodini N, Nair G, et al. Tenofovir-Based Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Feb 5 [cited 2017 Jul 21];372(6):509–18. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402269>
 52. Hurt CB, Eron JJ, Cohen MS, Cohen MS. Pre-exposure prophylaxis and antiretroviral resistance: HIV prevention at a cost? *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Dec [cited 2017 Jul 24];53(12):1265–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21976467>
 53. Wensing AMJ, van de Vijver DA, Angarano G, Åsjö B, Balotta C, Boeri E, et al. Prevalence of Drug-Resistant HIV-1 Variants in Untreated Individuals in Europe: Implications for Clinical Management. *J Infect Dis* [Internet]. 2005 Sep 15 [cited 2017 Jul 24];192(6):958–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16107947>
 54. European Medicines Agency. European public assessment report - Truvada. EMEA/H/C/000594/II/0126. 2007.
 55. Solomon MM, Lama JR, Glidden D V., Mulligan K, McMahan V, Liu AY, et al. Changes in renal function associated with oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate use for HIV pre-exposure prophylaxis. *AIDS* [Internet]. 2014 Mar 27 [cited 2017 Aug 14];28(6):851–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24499951>
 56. McMahon JM, Myers JE, Kurth AE, Cohen SE, Mannheimer SB, Simmons J, et al. Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for prevention of HIV in serodiscordant heterosexual couples in the United States: opportunities and challenges. *AIDS Patient Care STDS* [Internet]. 2014 Sep [cited 2017 Aug 15];28(9):462–74. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25045996>
57. Supervie V, Garcia-Lerma JG, Heneine W, Blower S. HIV, transmitted drug resistance, and the paradox of preexposure prophylaxis. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2010 Jul 6 [cited 2017 Aug 15];107(27):12381–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20616092>
 58. Montaña MA, Dombrowski JC, Barbee LA, Golden MR, Khosropour CM. Changes in sexual behavior and STI diagnoses among MSM using PrEP in Seattle, WA. [cited 2017 Aug 15]; Available from: http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2017/979_Montano.pdf
 59. Nichols BE, Boucher CAB, van Dijk JH, Thuma PE, Nouwen JL, Baltussen R, et al. Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis (PrEP) in preventing HIV-1 infections in rural Zambia: a modeling study. *PLoS One* [Internet]. 2013 [cited 2017 Aug 2];8(3):e59549. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23527217>
 60. Juusola JL, Brandeau ML, Owens DK, Bendavid E. The cost-effectiveness of preexposure prophylaxis for HIV prevention in the United States in men who have sex with men. *Ann Intern Med* [Internet]. 2012 Apr 17 [cited 2017 Aug 4];156(8):541–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508731>
 61. Global Forum on MSM & HIV. CDC to Stop Using “Unprotected Sex” for “Sex Without Condoms” - MSMGF Men Who Have Sex With Men Global Forum [Internet]. [cited 2017 Aug 10]. Available from: <http://msmgf.org/cdc-to-stop-using-unprotected-sex-for-sex-without-condoms/>
 62. Auerbach JD, Hoppe TA. Beyond “getting drugs into bodies”: social science perspectives on pre-exposure prophylaxis for HIV. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2015 [cited 2017 Aug 10];18(4 Suppl 3):19983. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26198346>
 63. Auerbach JD, Kinsky S, Brown G, Charles V. Knowledge, attitudes, and likelihood of pre-exposure prophylaxis (PrEP) use among US women at risk of acquiring HIV. *AIDS Patient Care STDS* [Internet]. 2015 Feb [cited 2017 Aug 13];29(2):102–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25513954>
 64. Young I, Flowers P, McDaid LM. Barriers to uptake and use of pre-exposure prophylaxis (PrEP) among communities most affected by HIV in the UK: findings from a qualitative study in Scotland. *BMJ Open* [Internet]. 2014 Nov 20 [cited 2017 Aug 13];4(11):e005717. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25412863>
 65. AVERT. HIV Stigma and Discrimination [Internet]. 2017 [cited 2017 Aug 13]. Available from: https://www.avert.org/professionals/hiv-social-issues/stigma-discrimination#footnote9_8u5fw7
 66. Aghaizu A, Bhattacharya A, Cooper N, Croxford S, Desai S, Farey C, et al. HIV diagnoses, late diagnoses and numbers accessing treatment and care 2016 report. 2016 [cited 2017 Aug 13]; Available from: www.gov.uk/phe
 67. Haire BG. Preexposure prophylaxis-related stigma: strategies to improve uptake and adherence - a narrative review. *HIV AIDS (Auckl)* [Internet]. 2015 [cited 2017 Aug 13];7:241–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26508889>
 68. Bruno C, Saberi P. Pharmacists as providers of HIV pre-exposure prophylaxis. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2012 Dec [cited 2017 Aug 15];34(6):803–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23073703>
 69. Gabinete do Secretario de Estado Adjunto e da Saúde. Despacho nº4835/2017. *Diário da República Portugal*; 2017 p. 1–2.

70. Meireles P, Rocha M, José M, Henrique C. PrEP use in Portugal while waiting for a policy. 2016.
71. UNAIDS. 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. [Http://WwwUnaidsOrg/Sites/Default/Files/Media_Asset/90-90-90_En_0Pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf). 2014;40.
72. World Health Organizaton. GUIDELINE ON WHEN TO START ANTIRETROVIRAL THERAPY AND ON PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS FOR HIV [Internet]. 2015 [cited 2017 Sep 1]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf

Anexo I

Diário da República, 2.ª série — N.º 107 — 2 de junho de 2017

11121

SAÚDE

Gabinete do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde

Despacho n.º 4835/2017

O XXI Governo Constitucional, no seu programa para a saúde, estabelece como prioridades promover a saúde através de uma nova ambição para a Saúde Pública, reforçando a vigilância epidemiológica, a promoção da saúde, a prevenção primária e secundária, e melhorar a qualidade dos cuidados de saúde.

A infeção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) é reconhecida internacionalmente como uma ameaça ao desenvolvimento social e económico das populações. Esta noção resulta da dimensão abrangente dos determinantes da transmissão, das implicações da infeção em todos os níveis de saúde e na integração social dos indivíduos infetados, entre as quais se incluem o estigma e a discriminação, bem como a alteração dos padrões de qualidade de vida.

A infeção por VIH representa um importante problema de saúde pública na Europa e em Portugal. Na Europa Ocidental, Portugal continua a apresentar uma das mais elevadas incidências de infeção por VIH apresentando valores de 9,5 por 100.000 habitantes, face a uma média europeia de 6,3 por 100.000 habitantes.

Durante o ano de 2016, foram diagnosticados e notificados, 841 novos casos de infeção por VIH, de acordo com a base de dados nacional de vigilância epidemiológica, correspondendo a uma taxa de 8,1 novos casos por 100.000 habitantes (não ajustada para o atraso da notificação), sendo que o número total de pessoas que vivem com VIH em Portugal continua a aumentar.

Neste contexto, a ONUSIDA e os seus parceiros propuseram um conjunto de metas para orientar e acelerar a resposta à epidemia VIH/SIDA, designados como os objetivos 90-90-90, para serem atingidos até ao ano de 2020: 90 % das pessoas que vivem com VIH serem diagnosticadas; 90 % das pessoas diagnosticadas estarem em tratamento antirretroviral; 90 % das pessoas em tratamento se encontrarem com carga viral indetetável.

O Governo assume as referidas metas enquanto objetivos orientadores das políticas de saúde a desenvolver no âmbito do Programa Nacional para a infeção VIH, Sida e Tuberculose.

Apesar de se ter vindo a verificar uma diminuição considerável da incidência de VIH em Portugal, grupos vulneráveis continuam a apresentar indicadores preocupantes e que evidenciam a necessidade de desenvolvimento de novas estratégias de prevenção que acelerem a eliminação do VIH a nível nacional.

A efetividade das estratégias de prevenção da transmissão do VIH depende fortemente do desenvolvimento de ações múltiplas, direcionadas a populações mais vulneráveis, e com um elevado grau de concertação. Neste contexto, valoriza-se a articulação entre instituições a nível local e nacional, públicas, privadas e sociais, nomeadamente com as organizações não governamentais da sociedade civil, de forma a potenciar diferentes iniciativas e alcançar todos os cidadãos sem exceção. Os parceiros nacionais e locais devem implementar estratégias multifocais, que integrem diferentes abordagens e recursos com vista à prevenção. Neste sentido, em 2016, a distribuição de preservativos continuou a aumentar (mais 96,8 % quando comparada com 2012) e no que diz respeito à distribuição e troca de seringas, esta aumentou 34,4 % quando comparada com 2015.

Apesar das diferentes iniciativas já em curso, o número de novos casos de VIH registados atualmente evidencia um problema ainda longe de ser resolvido. Determinadas áreas necessitam de uma atenção especial para que se consiga controlar e terminar com a epidemia do VIH até ao ano 2030.

Os resultados recentes de vários ensaios clínicos demonstraram segurança e uma redução substancial na taxa de transmissão de

VIH com a utilização da Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) na população em risco acrescido de infeção VIH, nomeadamente na população de homens que fazem sexo com homens (HSH), entre homens e mulheres sero-discordantes para o VIH, e em utilizadores de drogas endovenosas, em combinação com outras estratégias para redução do risco e minimização dos danos.

A Profilaxia Pré-Exposição representa, portanto, uma oportunidade preventiva com potencial de impactar de forma decisiva o processo de transmissão do VIH nas populações mais vulneráveis, em relação às quais a efetividade de muitas das ações preventivas ainda é limitada.

De acordo com as Orientações Programáticas do Programa Nacional para a Infeção, VIH/SIDA e Tuberculose, a resposta nacional à infeção por VIH, enquadra-se nos compromissos estabelecidos a nível internacional, tendo como propósito acelerar a diminuição da incidência da infeção, garantir o acesso universal e equitativo a cuidados de saúde e melhorar o prognóstico das pessoas que vivem com a infeção por VIH. Deste modo, identifica-se a importância das políticas de mobilização e gestão dos recursos públicos e sociais para a concretização destes objetivos.

A eliminação de barreiras no acesso à prevenção por parte dos cidadãos com comportamentos de risco deverá ser assumida como prioritária. Deverá, portanto, ser maximizado o acesso a aconselhamento médico assim como a dispositivos médicos e terapêuticos de eficácia comprovadas.

De forma a serem minimizados todos os obstáculos no acesso a aconselhamento médico, garantindo a máxima adesão por parte dos utentes a uma estratégia de prevenção custo-efetiva, considera-se pertinente equacionar a isenção do pagamento de taxas moderadoras, o acesso direto dos utentes aos locais determinados da rede de referência hospitalar (não necessitando de serem referenciados pelos cuidados de saúde primários ou hospitalares), a utilização de normas de orientação clínica e o suporte de todo o processo no sistema de informação SLVIDA. Salienta-se que a utilização da PrEP conduz a uma redução até 90 % no risco de aquisição de infeção VIH, e de acordo com a literatura internacional, estima-se uma poupança de 205.000 € por cada infeção VIH evitada.

Pelo seu impacto social e económico, o Governo assume a área do VIH enquanto área prioritária de intervenção. Assim, de acordo com a reflexão efetuada e a recomendação da Direção-Geral da Saúde, o Governo considera como relevante a Profilaxia Pré-Exposição, constituindo-se como uma das abordagens a disponibilizar aos cidadãos, de forma a contribuir para a eliminação do VIH em Portugal.

Assim, determino:

1 — No âmbito do Programa Prioritário na área da Infeção VIH/SIDA e Tuberculose, da Direção-Geral da Saúde (DGS), constitui uma prioridade a promoção do acesso à Profilaxia Pré-Exposição da Infeção por VIH (PrEP), tendo em vista a redução de novos casos, pelo que a DGS

em articulação com a Administração Central do Sistema de Saúde, I. P. (ACSS, I. P.), devem apresentar no prazo de 30 dias a contar da data da conclusão do processo de avaliação prévia dos medicamentos a realizar pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

(INFARMED, I. P.):

a) Norma sobre a Profilaxia Pré-Exposição da Infeção por VIH no adulto que aborda, entre outras matérias, as regras de prescrição e o acesso a medicamentos para esta indicação terapêutica;

b) Proposta para o processo de acessibilidade direta para a consulta de especialidade hospitalar, no âmbito da Rede de Referência da

Infeção por VIH, para os utentes com risco de aquisição de infeção VIH, definidos na norma referida na alínea anterior.

PrEP (Profilaxia Pré-Exposição) no HIV: Perspetivas Atuais e Futuras

2 — A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED, I. P.) deve proceder à avaliação prévia dos medicamentos para esta indicação terapêutica, nos termos da legislação em vigor.

3 — A ACSS, I. P., deve avaliar no prazo de 30 dias a contar da data da publicação do presente despacho, o impacto da dispensa da cobrança de taxa moderadora aos utentes com risco de aquisição de infeção VIH, no âmbito das consultas e realização de meios complementares de diagnóstico para a utilização da PrEP, para efeitos de ponderação da revisão do regime das taxas moderadoras aplicáveis.

4 — Os Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, E. P. E.

(SPMS, E. P. E.), devem analisar e avaliar, no prazo de 30 dias a contar

da data da publicação do presente despacho, a adaptação do SI.VIDA, de forma a assegurar o devido acompanhamento e monitorização desta nova abordagem preventiva.

5 — O presente despacho entra em vigor no dia seguinte ao da sua publicação.

26 de maio de 2017. — O Secretário de Estado Adjunto e da Saúde,

Fernando Manuel Ferreira Araújo.

310528748