

INFECÇÃO PELO VÍRUS HIV: EVIDÊNCIAS SOBRE A PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO

Autor: Diulle Braga Oliveira

Orientador: Gustavo Henrique de Melo e Silva

Curso: Medicina **Período:** 9º **Área de Pesquisa:** Ciências da Saúde

Resumo: O vírus da imunodeficiência humana, ataca o sistema imunológico, os indivíduos contaminados tornam-se paulatinamente imunodeficientes. A PrEP ao HIV consiste no uso de medicamentos antirretrovirais para reduzir o risco de adquirir a infecção. A principal indicação para PrEP é para indivíduos com alto risco de infecção por HIV. No Brasil, há um protocolo que estabelece a indicação de PrEP conforme segmentos populacionais prioritários. Segundo esse protocolo, os grupos gays e outros HSH, pessoas transsexuais e profissionais do sexo tem indicação de uso nas seguintes situações: relação sexual anal ou vaginal, sem uso de preservativo, nos últimos seis meses e/ou episódios recorrentes de IST e/ou uso repetido PEP. Já o grupo das parcerias sorodiscordantes tem indicação se relação sexual anal ou vaginal desprotegida com pessoa infectada pelo HIV. A PrEP para prevenir o HIV inclui o uso de TARV combinada. Sendo que, a combinação de tenofovir com emtricitabina provou ser eficaz e segura na redução de novas infecções por HIV. A PrEP sempre deve ser ofertada junto ao aconselhamento sobre outros métodos de redução do risco de infecção e é importante que o paciente seja esclarecido quanto a rotina estabelecida e realize o acompanhamento adequado rigorosamente. A evolução dos tratamentos para HIV transformaram o que antes era uma infecção sexual quase sempre mortal em uma condição crônica controlável a ser prevenida, diagnosticada, tratada e acompanhada pela Atenção Primária à Saúde. Para que isso ocorra e a PrEP seja garantida aos usuários é necessário capacitar os profissionais a fim de romperem as barreiras de implementação desta profilaxia.

Palavras-chave: HIV; Prevenção de doenças; Quimioterapia combinada; Profilaxia Pré-exposição.

INTRODUÇÃO

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) tem como alvo o sistema imunológico com tropismo por linfócitos T tipo auxiliar/indutor (CD4 +) e por macrófagos. Sendo os linfócitos T CD4+ e os macrófagos importantes agentes na resposta imunológica, formula-se que a invasão e destruição viral culmine na grave imunodeficiência dos pacientes com Síndrome da ImunoDeficiência Adquirida (SIDA). (MAARTENS, 2014)

No mundo, ocorrem aproximadamente até dois milhões de novas infecções por HIV por ano. No Brasil, a epidemia de HIV/AIDS é concentrada em alguns segmentos populacionais que respondem pela maioria de casos novos da infecção, tais como gays e outros homens que fazem sexo com homens, pessoas transexuais e profissionais do sexo, e aquelas em situações de vulnerabilidade, como pessoas de cor negra, população de rua e pessoas privadas de liberdade. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Em busca de evitar a contaminação por HIV e evolução para SIDA, diversos tratamentos surgiram nas últimas décadas. Tal como a Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) ao HIV que consiste no uso de medicamentos antirretrovirais para reduzir o risco relativo de adquirir a infecção em até 95% e a incidência em 44% (GRANT,

2010). A principal indicação para PrEP é para indivíduos com alto risco para infecção por HIV, em geral, homens que fazem sexo com homens, gays, transexuais, profissionais do sexo em risco de exposição sexual ao HIV, pessoas que tiveram parcerias sorodiscordantes para o HIV, relação sexual anal ou vaginal sem preservativo com uma pessoa infectada e pacientes usuários de drogas. (FONNER et al, 2016a)

No Brasil, há um protocolo clínico que estabelece a indicação de PrEP conforme segmentos populacionais prioritários. Segundo esse protocolo, os grupos gays e outros Homens que fazem Sexo com Homens (HSH), pessoas transsexuais e profissionais do sexo tem indicação de uso nas seguintes situações: relação sexual anal ou vaginal, sem uso de preservativo, nos últimos seis meses e/ou episódios recorrentes de IST e/ou uso repetido PEP. Já o grupo das parcerias sorodiscordantes tem indicação se relação sexual anal ou vaginal desprotegida com pessoa infectada pelo HIV. (BRASIL, 2018)

Há um estudo sobre PrEP no Brasil, desenvolvido com a finalidade de avaliar a aceitação, a viabilidade e a melhor forma de oferecer a PrEP à população brasileira como prevenção ao HIV. Tal estudo mostrou a eficácia e a viabilidade dessa estratégia em um cenário do mundo real, com resultados preliminares otimistas (PREP BRASIL, 2020). A oferta de PrEP através do SUS em um cenário de renda média pode beneficiar muitos participantes, como demonstra os bons níveis de retenção, envolvimento e adesão a PrEP em três grandes centros de referência para prevenção e atendimento ao HIV no Brasil. (GRINSZTEJN, 2018).

Segundo dados oficiais, ao final de 2018, 900 mil pessoas conviviam com HIV no Brasil e 85% destas haviam sido diagnosticadas e, 81% estavam de alguma forma em contato com um serviço de saúde e, 71% estavam vinculadas, ou seja, contavam com acompanhamento regular e sistemático em um mesmo serviço de saúde. Ainda sobre o período analisado, a terapia antirretroviral combinada (TARV) foi de 66% e a supressão viral (carga viral inferior a 1.000 cópias/mL) foi de 62% entre todos os indivíduos infectados pelo HIV. A PrEP está disponível desde janeiro de 2018 no Sistema Único de Saúde (SUS), com mais de 11.000 pessoas cadastradas até 2019. O uso de profilaxia pós-exposição (PEP) também vem aumentando no país; o número de dispensações de PEP passou de 15.540, em 2009, para 107.345, em 2018. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Não existe uma vacina eficaz para prevenir a transmissão do HIV, por isso estratégias comportamentais e biomédicas de prevenção do HIV são necessárias para reduzir a aquisição do HIV. Para os pacientes não infectados pelo HIV, a PrEP com medicamentos antirretrovirais é uma forma baseada em evidências de prevenir novas infecções nos grupos que possuem maior risco. (CHOU, 2019).

A profilaxia pré-exposição para prevenir o HIV é baseada no uso de terapia antirretroviral combinada. Sendo que, a combinação de tenofovir com emtricitabina provou ser eficaz na redução de novas infecções por HIV, havendo duas formulações de tenofovir, tenofovirdisoproxilfumarato e tenofoviralafenamida, e cada uma está disponível como um comprimido coformulado com emtricitabina, sendo utilizados como tratamento seguro e eficaz para prevenir os grupos de risco à contaminação pelo vírus HIV (GROSSMAN, 2016).

O presente trabalho aponta evidências sobre a profilaxia pré-exposição ao vírus do HIV, tendo em vista a dificuldade de encontrar estudos recentes que reúnam as particularidades do uso da PrEP, enfatizem os grupos que se encaixam no protocolo para uso da PrEP e os medicamentos utilizados nessa abordagem. Além disso, busca citar algumas barreiras de acesso a este serviço de saúde pela população e destacar a importância da oferta da PrEP através do SUS.

METODOLOGIA

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática, realizado de forma descritiva. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Scholar, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): HIV; Disease Prevention; Drug therapy. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 57 artigos publicados originalmente na língua inglesa e portuguesa, cuja publicação estivesse entre os anos 2009 e 2021, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas ou estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por abordarem as evidências sobre a profilaxia pré-exposição de risco à infecção pelo vírus HIV. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor ou Comunicação preliminar foram excluídos e publicações na língua que não a inglesa ou portuguesa também não foram selecionados.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A Profilaxia Pré-Exposição ao HIV (PrEP) consiste no uso de antirretrovirais (ARV) para reduzir o risco de adquirir a infecção pelo HIV. A PrEP é capaz de promover a redução do risco relativo de transmissão do HIV em até 95% e a incidência em 44%. A eficácia e a segurança da PrEP já foram demonstradas em diversos estudos clínicos e subpopulações, e sua efetividade foi evidenciada em estudos de demonstração (GRANT, 2010; BRASIL, 2018). Apesar da PrEP ser capaz de promover a redução do risco de transmissão do HIV em mais de 90%, há relatos na literatura de casos de infecções mesmo em pacientes submetidos ao tratamento. No entanto, tais relatos são raros e os benefícios da PrEP superam os riscos em certos grupos de pacientes (HOORNENBORG, 2017).

As principais indicações para PrEP são para grupos específicos citados a seguir: homens que fazem sexo com homens; gays; transexuais; profissionais do sexo em risco de exposição sexual ao HIV; pessoas que tiveram parcerias sorodiscordantes para o HIV; relação sexual anal ou vaginal sem preservativo com uma pessoa infectada; pacientes usuários de drogas; e indivíduos em situações de vulnerabilidade, como pessoas de cor negra, população de rua e pessoas privadas de liberdade. Deve-

se investigar o histórico de uso de drogas nos últimos 6 meses com intuito de avaliar se o paciente é de alto risco para infecção por HIV. Sabendo-se que, as drogas injetáveis aumentam o risco de contaminação por HIV e o uso de metanfetamina aumenta a probabilidade da ocorrência de sexo desprotegido. (SMITH *et al.*, 2015; NERLANDER *et al.*, 2018).

No Brasil, há um protocolo clínico que estabelece a indicação de PrEP conforme segmentos populacionais prioritários. Segundo esse protocolo, os grupos gays e outros HSH, pessoas transsexuais e profissionais do sexo tem indicação de uso nas seguintes situações: relação sexual anal ou vaginal, sem uso de preservativo, nos últimos seis meses e/ou episódios recorrentes de IST e/ou uso repetido PEP. Já o grupo das parcerias sorodiscordantes tem indicação se relação sexual anal ou vaginal desprotegida com pessoa infectada pelo HIV. (BRASIL, 2018)

Os pacientes com indicação para PrEP devem ser rastreados para Infecções Sexuais Transmissíveis (IST), tais como: clamídia, gonorreia e sífilis. Mesmo em pacientes assintomáticos a triagem destas infecções faz parte da rotina e incluem o teste sorológico para sífilis e teste de amplificação de ácido nucleico para gonorreia e clamídia. Outros exames são necessários para tornar o paciente elegível ao uso da PrEP, tais quais: rastreio para HIV; rastreio para Hepatite B e C; avaliação da função renal; avaliação da função hepática; rastreio de osteoporose; rastreio para gravidez. Todos os pacientes necessitam realizar o teste de HIV de plasma para confirmar a não ocorrência de HIV. (KNOX *et al.*, 2017)

A fim de dar início a PrEP deve-se avaliar a história sexual e de uso de drogas do indivíduo em busca de descobrir se o paciente possui alto risco de adquirir o HIV, logo se positivo para alto risco de contaminação o paciente é candidato a PrEP. Em seguida, procede-se com avaliação da presença ou ausência de condições que o coloquem em risco de manifestar efeitos adversos à terapia de profilaxia. É de suma importância também que se atente a adesão do paciente, possibilidade de acompanhamento terapêutico rigoroso e o alto risco para infecção por HIV. (HARE, 2019).

Nos indivíduos com uma taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) <30 ml/min/1,73m² está contraindicada a PrEP. (MARRAZZO *et al.*, 2014). Os pacientes com infecção crônica por Hepatite B podem receber a PrEP. (SOLOMON *et al.*, 2016). A terapia da PrEP tem sido associada a reduções na densidade óssea, com perda óssea evidenciado ser maior durante os primeiros seis meses, com ocorrência de posterior estabilização. (MULLIGAN *et al.*, 2015a). Contudo, não há contraindicações claras a entrada da PrEP em pacientes com osteoporose/osteopenia, ou adiamento para fins de tratamento e correções densidade óssea, logo convém ao clínico o julgamento de caso a caso. (MULLIGAN *et al.*, 2015b).

Estudos demonstram que mulheres soronegativas, com desejo de engravidar de parceiro soropositivo ou com frequentes situações de potencial exposição ao HIV, podem se beneficiar do uso de PrEP de forma segura, ao longo da gravidez e amamentação, para se proteger e proteger o bebê. (MOFENSON, 2017). A investigação da gravidez é importante, apesar da grande maioria dos medicamentos da PrEP serem categoria B para gravidez, ou seja, considerados seguros para uso durante a gravidez, há que se avaliar cada paciente e suas particularidades. Os primeiros estudos de segurança da PrEP entre mulheres grávidas sem infecção por HIV são tranquilizadores, mas há a necessidade de estudos adicionais para reforçar o perfil de segurança do uso da PrEP na gravidez. (JOSEPH, 2020).

A PrEP para prevenir o HIV é baseada no uso da terapia antirretroviral combinada (TARV). Uma das combinações possíveis consiste na combinação de tenofovir com emtricitabina que provou ser eficaz na redução de novas infecções por HIV quando usada para PrEP. Há duas formulações de tenofovir, Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) e Tenofovir Alafenamida (TAF) e cada uma está disponível como um comprimido coformulado com emtricitabina. Uma alternativa nova e viável para a PrEP é uso da terapia injetável de ação prolongada, pois melhora a adesão e proteção em vista da terapia oral. No entanto, é necessário mais estudos que contemplem esta forma de administração, quanto principalmente à sua segurança, eficácia e também aceitabilidade. (TOLLEY, 2020).

O Tenofovir Disoproxil Fumarato-emtricitabina (TDF-FTC), para a PrEP é utilizada uma vez ao dia TDF-FTC (tenofovir disoproxil fumarato 300mg-emtricitabina 200 mg) é o regime mais amplamente estudado entre várias populações e pode reduzir o risco de transmissão do HIV em cerca de 100% se realizado corretamente. O tenofovir alafenamida-emtricitabina (TAF-FTC) é uma terapia com menos toxicidade óssea e renal em comparação com TDF e, nos Estados Unidos, é aprovado para PrEP em um comprimido coformulado com FTC (tenofovir alafenamida 25 mg-emtricitabina 200mg). No entanto, o TAF-FTC não está indicado para aquelas cujo principal risco para a infecção por HIV seja o sexo vaginal receptivo. (BAETEN *et al.*, 2012)

O risco de resistência aos medicamentos entre os pacientes que se infectam com o HIV durante o tratamento com PrEP é improvável, assim como que a maioria desenvolva vírus resistentes aos medicamentos, porém é necessária a observação contínua de mutações que possam afetar a eficácia da PrEP. É sabido que a infecção por HIV é possível mesmo com a PrEP quando as pessoas são expostas a vírus resistentes ao tratamento. (GRANT *et al.*, 2010) Uma meta-análise revelou que resistência aos medicamentos ocorreu em 6 ensaios clínicos, a resistência foi observada em 6 dos 533 pacientes que se infectaram com o HIV após a inscrição, e 8 dos 44 pacientes que tinham infecção aguda por HIV não diagnosticada no início do estudo. O estudo demonstrou também que o HIV resistente ao medicamento pode ter sido transmitido de seu parceiro. (FONNER *et al.*, 2016b)

Em pacientes HSH e mulheres transexuais que estão sob alto risco de adquirir HIV, o uso de TAF-FTC (TAF 25 mg e FTC 200mg uma vez ao dia) em vez de TDF-FTC naqueles que têm uma eTFG entre 30 e 60 mL/min/1,73m² é indicada, uma vez que a TDF foi associada a doença renal aguda e crônica em pacientes com HIV, e a segurança deste agente não foram examinados em pacientes sem HIV com eTFG <60 mL/min/1,73m². Porém, TAF-FTC é seguro em pessoas com eTFG >30 mL/min/1,73m². E, nem o TDF-FTC nem o TAF-FTC devem ser usados em pessoas com eTFG <30mL/min/1,73m². (KNOX *et al.*, 2017).

Uma vez iniciada a PrEP, é mandatório que se realize o seguimento clínico e laboratorial trimestral e a critério médico e avaliação individual os exames podem ser solicitados em intervalos mais curtos. A primeira dispensação deverá ocorrer em 30 dias e a segunda em 60 ou 90 dias, uma vez caracterizada a adesão do indivíduo ao tratamento, o seguimento clínico e a dispensação poderão ser trimestrais. Orientações no que concerne a possibilidade de infecção aguda pelo HIV devem ser fornecidas ao paciente, sendo necessário o esclarecimento quanto aos principais sinais e sintomas e a busca de atendimento imediato no caso de suspeita de infecção. A PrEP deve ser

suspensa imediatamente a suspeição e deve-se solicitar a carga viral do HIV. (MUJUGIRA *et al.*, 2015).

Em indivíduos não infectados pelo HIV que têm um parceiro sexual infectado pelo HIV, a PrEP deve ser continuada até que o parceiro infectado pelo HIV alcance a supressão da carga viral de forma estável. Alguns pacientes não infectados pelo HIV têm indicação para continuar a PrEP, mesmo que seu parceiro esteja em TARV, sendo estes os pacientes que fazem sexo sem preservativo com outros parceiros, bem como aqueles que têm preocupações de que seu parceiro não esteja tomando corretamente o regime de TARV. (BAETEN *et al.*, 2015).

O uso da PrEP também se mostrou benéfico ao reduzir os níveis de ansiedade relacionado ao HIV de pacientes com alto risco para contrair o vírus. (KEEN, 2020). A PrEP geralmente é continuada por um mês após a última exposição de alto risco, com base em experiências usando profilaxia PEP (SEIFERT *et al.*, 2015). No entanto, não há dados para guiar essa abordagem, e é possível que uma duração mais curta da terapia após a última exposição seja suficiente (SAAG *et al.*, 2018).

No Brasil, a prevalência da infecção pelo HIV na população total, encontra-se em 0,4%, com alguns segmentos populacionais evidenciando prevalências de HIV mais altas (SZWARCOWALD *et al.*, 2015). Esses subgrupos populacionais são gays e outros HSH, indivíduos transexuais, profissionais do sexo, usuários de drogas ilícitas. As taxas de prevalência de HIV nesses subgrupos são de: 10,5% entre gays e outros HSH (KERR, 2009) e 31,2% entre pessoas transexuais (GRINSZTEJN, 2016); 4,9% entre mulheres profissionais de sexo (SZWARCOWALD, 2009) 5,9% entre pessoas que usam drogas (exceto álcool e maconha), 5% em usuários de crack e similares. Todavia, ao se fazer o recorte de gênero neste estudo, constatou-se prevalências de 8% para mulheres e 4% nos homens (BASTOS, 2009, Id 2014). Em outro estudo evidenciou-se que, o gênero feminino, preta/parda/indígena, ter 0 a 7 anos de escolaridade, residir na região Norte ou em municípios com índice de vulnerabilidade social alto/muito alto aumentaram em mais de 20% as chances de não estar em TARV. (PASCOW, 2018)

Desde 2012, com a aprovação do TDF-FTC para PrEP, o uso da profilaxia como estratégia de prevenção do HIV tem aumentado modestamente nos Estados Unidos (VOLK *et al.*, 2015; LAUFER *et al.*, 2015). O número anual de usuários de PrEP variou de 8.768 em 2012 a 100.282 em 2017, conforme estudo de (SULLIVAN *et al.*, 2018) e 132.340 usuários de PrEP nos Estados Unidos em 2018, de acordo com (SIEGLER *et al.*, 2018). O número de indivíduos iniciando a PrEP representa uma pequena porcentagem dos 1,1 milhão de indivíduos estimados que têm indicações para PrEP nos Estados Unidos (MAYER *et al.*, 2016). Alguns estudos demonstraram um número maior de transmissões através de parceiros casuais, um estudo estimou que 68% das transmissões de HIV entre homens que fazem sexo com homens foram de parceiros casuais (SULLIVAN *et al.*, 2009).

No estudo iPrEx que avaliou a PrEP oral diária em HSH e mulheres transexuais, houve diminuição de 44% no risco de aquisição de HIV com dose única diária de emtricitabina combinada ao fumarato de tenofovir desoproxila (GRANT *et al.*, 2010). No estudo TFD2, a eficácia geral da PrEP entre indivíduos heterossexuais foi de 62%, sendo de 80% entre os homens e 49% entre as mulheres. (THIGPEN *et al.*, 2012). No estudo Partners PrEP, a PrEP também se mostrou eficaz e reduziu em 75% o risco de infecção por HIV em casais sorodiscordantes heterossexuais (SULLIVAN *et al.*, 2009). Já no estudo Bangkok Tenofovir evidenciou-se uma redução de 49% no risco

de infecção por HIV com a PrEP oral entre usuários de drogas intravenosas (CHOOPANYA *et al.*, 2013).

O estudo IPERGAY avaliou o efeito da PrEP em esquema sob demanda, isto é, com uso da medicação antes e após a exposição, ao invés do esquema de uso diário. Neste desenho, constatou-se redução de 86% no risco de aquisição do HIV, mesmo com um número menor de comprimidos por mês (MOLINA *et al.*, 2015). Já no estudo PROUD, que entre outras características, avaliou a eficácia da PrEP em HSH com risco de infecção por HIV, observou-se redução proporcional de 86% incidência de HIV (MCCRMACK *et al.*, 2016).

A maioria dos casos de resistência ao HIV ocorreu em pacientes com HIV não diagnosticado no início do estudo (MCCRMACK S *et al.*, 2016). Desta forma, é notório a importância do teste de HIV antes da PrEP. Conforme ilustrado no ensaio iPrEx, em que 410 dos quase 5000 indivíduos que foram testados com testes rápidos estavam infectados com o HIV. Além disso, dos 110 participantes que soroconverteram durante o estudo, 10 tiveram um teste de anticorpos negativo no início do estudo, mas foram diagnosticados com HIV RNA positivo quando o teste foi feito em amostras armazenadas na inscrição, e 5 desses pacientes apresentavam sintomas consistentes com infecção aguda, ressaltando a importância de obter uma história completa antes do início da PrEP e testar o RNA do HIV se os sintomas sugerirem infecção aguda (THIGPEN *et al.*, 2012).

Em uma meta-análise que incluiu dados de 10 estudos randomizados, houve um risco aumentado de elevações da creatinina em pacientes que receberam PrEP baseada em TDF em comparação com placebo (YACOUN *et al.*, 2016). No entanto, dos 352 pacientes que experimentaram elevações de creatinina, apenas 23 tiveram aumentos maiores que 1,3 vezes o limite superior do normal. Consequentemente, em uma meta-análise adicional que incluiu dados de 13 estudos randomizados, não houve diferença em elevações de creatinina sérica entre os participantes que receberam PrEP baseada em TDF versus placebo ou nenhum tratamento (PILKINGTON *et al.*, 2018).

Em uma análise de subgrupo de um ensaio randomizado de 1.549 pacientes, não houve aumento do risco de tubulopatia em 24 meses entre aqueles que receberam e não receberam TDF-FTC. Neste estudo, certos fatores de risco foram associados a declínios na função renal, como eTFG basal <90 mL/min/1,73m² e idade superior a 40 anos. Além disso, concentrações mais altas de tenofovir foram associadas à redução da função renal. No entanto, não há evidências suficientes para incorporar o monitoramento do nível de drogas terapêuticas aos cuidados de rotina (MUGWANYA *et al.*, 2016).

Em um estudo que analisou efeitos da FTC-TDF na Densidade Mineral Óssea (DMO) em indivíduos HIV-negativos constatou-se diminuições modestas, mas estatisticamente significativas na DMO no quadril e na coluna. Verificou-se ainda que a perda óssea na coluna tende a reversão, embora não por completo, após a interrupção do tratamento. Por fim, conclui-se que a perda óssea associada com FTC/TDF é relativamente pequena e compensada pela prevenção do HIV da PrEP (MULLIGAN K *et al.*, 2015a).

Os ensaios clínicos de PrEP em adultos descobriram que os pacientes sem HIV que foram designados para TDF-FTC tiveram declínios maiores nos escores z no quadril, antebraço e coluna lombar em comparação com aqueles que receberam placebo; entretanto, não houve implicações nas taxas de fraturas (MULLIGAN K *et al.*,

2015b). Um estudo subsequente descobriu que a perda óssea normalizou na maioria dos pacientes aproximadamente 6 meses após a interrupção da PrEP (GLIDDEN *et al.*, 2017). Em um estudo com HSH adultos e mulheres transexuais, o TAF-FTC não foi associado à perda de densidade mineral óssea quando usado como PrEP (HAVENS *et al.*, 2017). Em adolescentes HSH, o TDF pode apresentar riscos adicionais associados a perda óssea, dado que não há estudos nesta faixa etária (MULLIGAN K *et al.*, 2015a).

Não existem estratégias conhecidas capazes de atenuar a perda óssea em pacientes em uso de PrEP. A suplementação de vitamina D3 e cálcio foi usada na tentativa de mitigar a perda óssea em pacientes com HIV em um regime de terapia antirretroviral baseado em TDF (OVERTON *et al.*, 2015). Todavia, não há dados sobre o uso de vitamina D para atenuar a perda óssea relacionada à PrEP, medidas para manter níveis adequados de vitamina D aparentemente podem ser úteis e estão sendo avaliados em diversos estudos (HAVENS *et al.*, 2013).

Em uma análise post-hoc de 288 gravidezes entre mulheres africanas inscritas em um ensaio de eficácia de PrEP, foram encontradas taxas semelhantes de perda de gravidez naquelas em uso de TDF (com ou sem emtricitabina) e placebo. Embora as taxas de nascimento prematuro, anomalias congênitas e crescimento pós-natal ao longo do primeiro ano também tenham sido semelhantes, a PrEP foi descontinuada quando a gravidez foi detectada. Logo, o efeito de tomar TDF com ou sem emtricitabina durante as fases posteriores da gravidez não foi mensurado (MUGO *et al.*, 2014).

Embora haja muito menos experiência com TAF em comparação com TDF, um estudo que comparou a TAF-FTC com TDF-FTC em 5387 homens em risco que fazem sexo com homens e mulheres transexuais descobriu que o TAF-FTC é não inferior ao TDF-FTC na prevenção da infecção por HIV (MAYER, 2020). O TAF-FTC apresentou ainda melhores resultados de segurança de biomarcadores ósseos e renais, porém foi associado a ganho de peso leve e dislipidemia, embora a magnitude das diferenças fosse pequena para todos esses resultados e a duração do acompanhamento fosse modesta (FONNER VA, 2016b).

A combinação dos antirretrovirais indicados para PrEP é composta do fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) e emtricitabina (FTC), tais medicações possuem poucos eventos adversos e eficácia e segurança comprovadas. Embora, as concentrações farmacocinéticas variem em função do tecido corporal (PATTERSON *et al.*, 2011). Os dados demonstrados sugerem que níveis protetores contra a infecção por HIV ocorrem em aproximadamente 20 dias de uso contínuo da medicação para as exposições vaginais e a partir do sétimo dia para as exposições por relação anal, por isso há a necessidade de uso do preservativo de barreira durante esse período (ANDERSON *et al.*, 2011).

O ensaio DISCOVER, comparou TAF-FTC e TDF-FTC para PrEP e neste estudo foi avaliado somente pacientes que se envolveram em sexo anal receptivo, logo mulheres e homens transexuais não foram contemplados, portanto há uma lacuna quanto ao significado clínico das concentrações de TAF em fluidos e tecidos vaginais (HARE, 2019)

Não há relatos de transmissão do HIV quando o paciente infectado com HIV estava em tratamento com a TARV e houve supressão de sua carga viral plasmática, embora mais estudos sejam necessários para confirmar a impossibilidade de transmissibilidade.

Uma revisão sistemática de bases de dados americanas, concluiu que os profissionais da rede de saúde não tinham conhecimento sobre a PrEP, gerando insegurança sobre o oferecimento da PrEP e discordância se a prescrição deveria ser iniciada na atenção primária ou pelo médico especialista. Além disso, o desconforto em discutir atividades sexuais com pacientes e o estigma interpessoal também foram relatados. O estudo concluiu ainda que há preocupações quanto aos custos e a adesão do paciente e que é necessário capacitar os profissionais para prescrever e gerenciar pacientes em PrEP, dirimindo os preconceitos e aumentando a oferta desta profilaxia (PLEUHS, 2020).

Um estudo matemático de custo-efetividade da profilaxia pré-exposição para prevenção do HIV em HSH sem preservativo concluiu que o tratamento profilático não é custo-efetivo com os preços atuais dos antirretrovirais, mas seria custo-efetivo se os preços fossem reduzidos após a data de expiração da patente. Ou seja, como concluiu o mesmo autor em outro estudo de modelagem e avaliação econômica de saúde, uma redução no custo dos medicamentos encurta significativamente o tempo para que o custo-benefício seja alcançado (CAMBIANO, 2014, Id 2018).

Um estudo que analisou 68 prontuários de usuários cadastrados no programa da PrEP nos anos de 2018 a 2019, verificou que há barreiras de acesso a este serviço de saúde, relacionadas ao estigma e a discriminação. Também alertou para a necessidade de investir em educação em saúde a fim de melhorar o nível de conhecimento sobre HIV entre jovens e profissionais de saúde (SANTANA, 2021). Um outro estudo com 167 estudantes de Medicina e Enfermagem concluiu que apenas 28,6% dos alunos questionados acerca do conhecimento sobre as profilaxias preventivas ao HIV demonstraram um alto conhecimento do tema. (MATOS, 2021).

A PrEP é apenas uma das estratégias que deve-se lançar mão a fim de reduzir a infecção por HIV, outras ferramentas de prevenção combinada, tais quais: testagem para o HIV; PEP; uso regular de preservativos; diagnóstico oportuno e tratamento adequado de IST; redução de danos; gerenciamento de vulnerabilidades; supressão da replicação viral pelo tratamento antirretroviral; atualização de imunizações.

Lembrando-se sempre que nenhum método de prevenção isolado é suficiente para reduzir novas infecções e que cada indivíduo é único e o risco de infecção varia com o contexto social, cultural, político e econômico. Por isso, é necessário ofertar às pessoas que procuram os serviços de saúde todas as estratégias existentes com o intuito de garantir que a escolha seja tomada com todo o leque de opções à sua disposição. Desta forma, a pessoa terá condições de optar por aquele método que melhor se adequa as circunstâncias de sua vida e o profissional estará em consonância com a garantia de direitos humanos e o respeito à autonomia do paciente. (BRASIL, 2018)

A infecção pelo HIV tornou-se doença crônica e seu tratamento inclui a abordagem de outras doenças crônicas não transmissíveis. E, o manejo das comorbidades crônicas deve ser efetuado primordialmente pela Atenção Primária a Saúde (APS). Para isso, o Ministério da Saúde simplificou o tratamento com a implementação de medicamentos de primeira linha com menos efeitos colaterais e menos interações medicamentosas que são melhor tolerados pelo paciente e de mais fácil manejo pelos profissionais da APS. É fundamental que o profissional de saúde tenha em mente que a eficácia da PrEP esta correlacionado ao níveis de adesão, portanto estabelecer uma relação médico-paciente adequada e o vínculo profissional

a fim de que o paciente confie-lhe o seu tratamento e siga à risca suas orientações, é de suma importância no contexto da PrEP (NETO, 2020).

CONCLUSÃO

A PrEP é uma estratégia eficaz e segura de redução do risco de transmissão do HIV em pacientes soronegativos com alto risco para adquirir este patógeno. A profilaxia combinada de tenofovir e emtricitabina é eficaz e possível através de duas formulações de tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato e tenofovir alafenamida, sendo que, cada uma está disponível como um comprimido formulado com emtricitabina. A primeira opção para PrEP é a terapia de tenofovir disoproxil fumarato-emtricitabina, pacientes que não praticam sexo vaginal receptivo podem se beneficiar da tenofovir alafenamida-emtricitabina. A profilaxia deve ser administrada uma vez ao dia enquanto o risco de infecção persistir.

O critério clínico para dar entrada a terapia profilática baseia-se na investigação de risco do paciente, bem como o questionamento de parcerias sexuais prévias e atuais, a fim de obter informações sobre comportamento sexual de alto risco para infecção por HIV, tais como uso de drogas injetáveis com compartilhamento de equipamentos, diagnósticos de infecções sexualmente transmissíveis recorrentes, parcerias sexuais de áreas com alta prevalência de indivíduos soropositivos, uso frequente de PEP.

Há um protocolo clínico brasileiro implementado pelo SUS que preconiza a entrada terapia profilática a segmentos populacionais prioritários. O critério de indicação da PrEP contempla gays e outros HSH, pessoas transsexuais e profissionais do sexo que tem indicação de uso nas seguintes situações: relação sexual anal ou vaginal, sem uso de preservativo, nos últimos seis meses e/ou episódios recorrentes de IST e/ou uso repetido PEP. Já o grupo das parcerias sorodiscordantes tem indicação se relação sexual anal ou vaginal desprotegida com pessoa infectada pelo HIV.

A PrEP sempre deve ser ofertada junto ao aconselhamento sobre outros métodos de redução do risco de infecção. A adesão e segurança devem ser garantidas, sendo necessário a realização regular de testes antígeno/anticorpo HIV, triagem para IST, monitoramento de função renal, por isso é tão importante que o paciente seja esclarecido quanto a rotina estabelecida e realize o acompanhamento adequado religiosamente.

A evolução dos tratamentos para HIV transformaram o que antes era uma infecção quase sempre fatal em uma condição crônica controlável e a lógica do tratamento segue a mesma regra das demais condições crônicas de saúde. A Atenção Primária a Saúde, porta de entrada dos pacientes, que já responsável pela prevenção, diagnóstico, tratamento e acompanhamento do paciente portador de HIV, é também a responsável avaliação de indicação da PrEP e seu manejo clínico. Para isso, é necessário capacitar os profissionais a fim de romperem as barreiras de implementação desta profilaxia a população.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, P. L., *et al.* Pharmacological considerations for tenofovir and emtricitabine to prevent HIV infection. **Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 66, n. 2, p. 240-250, 2011.

BAETEN J.M., *et al.* Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 5, p. 399-410, 2012.

BAETEN J., *et al.* Near elimination of HIV transmission in a demonstration project of PrEP and ART. In: **Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)**. 2015.

BASTOS, F. I.; MALTA, M.; ALBUQUERQUE, E. **Taxas de infecção de HIV e sífilis e inventário de conhecimento, atitudes e práticas de risco relacionadas às infecções sexualmente transmissíveis entre usuários de drogas em 10 municípios brasileiros**. Relatório técnico entregue ao Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 2009.

BASTOS, F. I. B; BERTONI, N. **Pesquisa Nacional sobre o Uso de Crack: Quem são os usuários de crack e/ou similares do Brasil? Quantos são nas capitais brasileiras?** 2014, n.64, Área da Saúde, Fio Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV** – Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-profilaxia-pre-exposicao-prep-de-risco#:~:text=A%20PrEP%20consiste%20no%20uso,metas%20relacionadas%20ao%20fim%20da>>. Acesso em: 11 abr. 2021

CAMBIANO V., *et al.* A profilaxia pré-exposição para prevenção do vih é custo-efetiva em homens que fazem sexo com homens que praticam sexo sem preservativo no Reino Unido? **Sexually Transmitted Infections**, 2015. Disponível em: https://sti.bmj.com/content/91/Suppl_1/A1.1. Acesso em: 18 abr. 2021.

CAMBIANO, V., *et al.* Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men in the UK: a modelling study and health economic evaluation. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, p. 85-94, 2018.

CHOOPANYA K., *et al.* Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **The Lancet**, v. 381, n. 9883, p. 2083-2090, 2013.

CHOU R., *et al.* Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. **Jama**, v. 321, n. 22, p. 2214-2230, 2019.



FONNER, V.A., *et al.* Effectiveness and safety of oral HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) for all populations: a systematic review and meta-analysis. **AIDS**, v. 30, n. 12, p. 1973-1983, July 2016a.

FONNER V.A., *et al.* Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. **AIDS**, v.30, n.10, p.1, June, 2016b.

GLIDDEN D.V., *et al.* Recovery of bone mineral density following discontinuation of tenofovir-based HIV pre-exposure prophylaxis. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 76, n. 2, p. 177, 2017.

GRANT R.M., *et al.* Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 27, p. 2587-2599, 2010.

GRINSZTEIN, B. **The network for multidisciplinary studies on arv-basead hiv prevention (NEMUS)**. NEMUS Latina# 6, 2016. O Estudo Demonstrativo PrEP-Brasil: Dados do recrutamento e início do seguimento. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=KByVynrFtpg>>. Acesso em: 28 fev. 2021.

GRINSZTEJN, B., *et al.* Retention, engagement, and adherence to pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men and transgender women in PrEP Brasil: 48 week results of a demonstration study. **The lancet HIV**, v. 5, n. 3, p.136-145, 2018.

GROSSMAN H., *et al.* Infecção pelo HIV-1 recém-adquirida com HIV-1 multirresistente (MDR) em um paciente em PrEP baseada em TDF/ FTC. **Conferência HIV Research for Prevention**. Chicago, 2016.

HARE B., *et al.* O estudo DISCOVER de fase 3: F/TAF ou F/TDF diário para profilaxia pré-exposição ao HIV. **Conferência anual sobre retrovírus e infecções oportunistas (CROI)**. Seattle. 2019.

HAVENS P.L., *et al.* Association of higher plasma vitamin D binding protein and lower free calcitriol levels with tenofovir disoproxil fumarate use and plasma and intracellular tenofovir pharmacokinetics: cause of a functional vitamin D deficiency?. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 57, n. 11, p. 5619-5628, 2013.

HAVENS P.L., *et al.* Decline in bone mass with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine is associated with hormonal changes in the absence of renal impairment when used by HIV-uninfected adolescent boys and young men for HIV preexposure prophylaxis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 64, n. 3, p. 317-325, 2017.

HOORNENBORG E, de Bree GJ. Infecção aguda com um vírus HIV-1 de tipo selvagem em um usuário de PrEP com altos níveis de TDF. **Conferência sobre Retrovírus e Infecções Oportunistas**, Seattle. 2017, p-953.

JOSEPH D., *et al.* PrEP in Pregnancy Working Group. Emerging evidence from a systematic review of safety of pre-exposure prophylaxis for pregnant and postpartum



women: where are we now and where are we heading? **Journal of the International AIDS Society**, n. 23, v.1, p. 22-26, 2020.

KEEN, P., *et al.* (2020). Use of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) associated with lower HIV anxiety among gay and bisexual men in Australia who are at high risk of HIV infection: Results from the Flux Study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 83, n. 2, p. 119-125, 2020.

KERR L. **Comportamento, atitudes, práticas e prevalência de HIV e sífilis entre homens que fazem sexo com homens (HSH) em 10 cidades brasileiras.** 2009. Relatório técnico entregue ao Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 2009.

KNOX D.C., *et al.* Multidrug-resistant HIV-1 infection despite preexposure prophylaxis. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 5, p. 501-502, 2017.

LAUFER F.N., *et al.* Vital signs: increased medicaid prescriptions for preexposure prophylaxis against HIV infection—New York, 2012–2015. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 64, n. 46, p. 1296-1301, 2015.

MAARTENS, G., CELUM, C., & LEWIN, S. R. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. **Lancet**, v. 384, n. 9939, p. 258-271, July 2014.

MARRAZZO J.M., *et al.* HIV prevention in clinical care settings: 2014 recommendations of the International Antiviral Society—USA Panel. **Jama**, v. 312, n. 4, p. 390-409, July 2014.

MATOS, M. C. B., *et al.* Conhecimento de estudantes de saúde acerca da profilaxia pré e pós exposição ao HIV. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 42, 2021.

MAYER K.H.; Krakower D.S.; Boswell S.L. Antiretroviral preexposure prophylaxis: opportunities and challenges for primary care physicians. **Jama**, v. 315, n. 9, p. 867-868, 2016.

MAYER, K. H., Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. **The Lancet**, v. 396, n. 10246, p. 239-254, 2020.

MCCORMACK S, *et al.* Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. **The Lancet**, v. 387, n. 10013, p. 53-60, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, **Boletim Epidemiológico HIV/AIDS.** Ministério da Saúde, Brasília, ano IV, n 01, jan/jun 2015. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/boletim-epidemiologico-hivaids-2015>> Acesso em: 10 abril 2021.



MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Relatório de monitoramento clínico do HIV do ano de 2018**. Brasília: Ministério da Saúde, Brasília, ano 2019, n 01, jan/dez 2018.; Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv-2019>>. Acesso em: 10 abr. 2021.

MOFENSON, L. M.; BAGGALEY, R. C.; MAMELETZIS, I. Tenofovir Disoproxil Fumarate Safety for Women and Their Infants During Pregnancy and Breastfeeding. **AIDS**, [S.l.], v. 31, n. 2, p. 213-232, 2017.

MOLINA J.M., *et al.* On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. **N Engl J Med**, v. 373, p. 2237-2246, 2015.

MUJUGIRA A., *et al.* HIV transmission risk persists during the first 6 months of antiretroviral therapy. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 72, n. 5, p. 579, 2016.

MUGWANYA K., *et al.* Low risk of proximal tubular dysfunction associated with emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate preexposure prophylaxis in men and women. **The Journal of infectious diseases**, v. 214, n. 7, p. 1050-1057, 2016.

MUGO N.R., *et al.* Pregnancy incidence and outcomes among women receiving preexposure prophylaxis for HIV prevention: a randomized clinical trial. **Jama**, v. 312, n. 4, p. 362-371, 2014.

MULLIGAN K., *et al.* Bone Changes in Young Men Ages 18–22 Enrolled in a Pre-Exposure Prophylaxis Safety and Demonstration Study Using Tenofovir Disoproxil Fumarate. In: **Emtricitabine (Adolescent Trials Network [ATN] Protocol 110) In: 17th International Workshop on Comorbidities and Adverse Drug Reactions**, 2015a.

MULLIGAN K., *et al.* Effects of emtricitabine/tenofovir on bone mineral density in HIV-negative persons in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Clinical infectious diseases**, v. 61, n. 4, p. 572-580, 2015b.

NERLANDER L.M.C., *et al.* HIV infection among MSM who inject methamphetamine in 8 US cities. **Drug and alcohol dependence**, v. 190, p. 216-223, 2018.

PINTO Neto, L. F. D. S., *et al.* Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo HIV em adolescentes e adultos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.30, n. 2020588, 2021.

OVERTON E.T., *et al.* Vitamin D and calcium attenuate bone loss with antiretroviral therapy initiation: a randomized trial. **Annals of internal medicine**, v. 162, n. 12, p. 815-824, 2015.



PASCOM, A. R. P.; MEIRELES, M. V.; BENZAKEN, A. S. Sociodemographic determinants of attrition in the HIV continuum of care in Brazil, in 2016. **Medicine**, v.97, n.1, p.69-74, May 2018.

PATTERSON K.B., *et al.* Penetration of tenofovir and emtricitabine in mucosal tissues: implications for prevention of HIV-1 transmission. **Science translational medicine**, v. 3, n. 112, p. 112-114, 2011.

PILKINGTON V., *et al.* How safe is TDF/FTC as PrEP? A systematic review and meta-analysis of the risk of adverse events in 13 randomised trials of PrEP. **Journal of virus eradication**, v. 4, n. 4, p. 215-224, 2018.

PLEUHS, B., *et al.* Health Care Provider Barriers to HIV Pre-Exposure Prophylaxis in the United States: A Systematic Review. **AIDS patient care and STDs**, n. 34, v. 3, p. 111–123, 2020.

PrEP Brasil Profilaxia Pré Exposição. Estudo PrEP Brasil. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2020. Disponível em: <<https://prepbrasil.com.br/pesquisa-prep-brasil/>> Acesso em: 8 abril 2021.

SAAG M.S., *et al.* Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. **JAMA**, v. 320, n. 4, p. 379-396, 2018.

SANTANA, A.F.P., *et al.* Perfil de atendimentos da profilaxia pré-exposição de risco a infecção pelo HIV (PrEP) em um serviço de referência no interior de Minas Gerais. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 2, p. 12421-12441, 2021.

SEIFERT S.M., *et al.* Dose response for starting and stopping HIV preexposure prophylaxis for men who have sex with men. **Clinical Infectious Diseases**, v. 60, n. 5, p. 804-810, 2015.

SMITH D.K., *et al.* A brief screening tool to assess the risk of contracting HIV infection among active injection drug users. **Journal of addiction medicine**, v. 9, n. 3, p. 226, 2015.

SIEGLER A.J., *et al.* The prevalence of pre-exposure prophylaxis use and the pre-exposure prophylaxis–to-need ratio in the fourth quarter of 2017, United States. **Annals of epidemiology**, v. 28, n. 12, p. 841-849, 2018.

SOLOMON M.M., *et al.* The safety of tenofovir–emtricitabine for HIV pre-exposure Prophylaxis (PrEP) in individuals with active hepatitis B. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 71, n. 3, p. 281, 2016.

SULLIVAN P.S., *et al.* Trends in the use of oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for pre-exposure prophylaxis against HIV infection, United States, 2012–2017. **Annals of epidemiology**, v. 28, n. 12, p. 833-840, 2018.



SULLIVAN P.S., *et al.* Estimating the proportion of HIV transmissions from main sex partners among men who have sex with men in five US cities. **Aids**, v. 23, n. 9, p. 1153-1162, 2009.

SZWARCWALD C.L., Pascom A.R.P., Souza Junior P.R. Estimation of the HIV incidence and of the number of people living with HIV/AIDS in Brazil, 2012. **J Aids Clin Res**, v. 6, n. 03, p. 3, 2015.

SZWARCWALD C.L. **Taxas de prevalência de HIV e sífilis e conhecimento, atitudes e práticas de risco relacionadas às infecções sexualmente transmissíveis nos grupos das mulheres profissionais do sexo, no Brasil.** 2009. Relatório técnico entregue ao Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 2009.

THIGPEN M.C., *et al.* Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 5, p. 423-434, 2012.

TOLLEY, E. E., *et al.* Acceptability of long-acting injectable cabotegravir (CAB LA) in HIV-uninfected individuals: HPTN 077. **AIDS and Behavior**, p. 1-12, 2020.

VOLK J.E., *et al.* No new HIV infections with increasing use of HIV preexposure prophylaxis in a clinical practice setting. **Clinical infectious diseases**, v. 61, n. 10, p. 1601-1603, 2015.

YACOUB R, *et al.* Elevations in serum creatinine with tenofovir-based HIV pre-exposure prophylaxis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 71, n. 4, p. e115, 2016.