

ASPECTOS GERAIS SOBRE A PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO AO HIV

Maria Eduarda Castanhola¹, Luciene Patrici Papa²

¹Graduanda do curso de farmácia do Centro Universitário Sudoeste Paulista, me.castanhola@gmail.com

²Docente do curso de farmácia do Centro Universitário Sudoeste Paulista

RESUMO

A PrEP é uma estratégia de prevenção à infecção pelo HIV que consiste no uso de um comprimido diário de dois antirretrovirais combinados (fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) e entricitabina (FTC) em dose fixa TDF/FTC 300/200mg) que possuem atividade inibitória contra a transcriptase reversa do HIV-1, impedindo, assim, a multiplicação viral. É utilizado por pessoas que estão altamente vulneráveis ao vírus, como gays e outros homens que fazem sexo com homens, pessoas trans e trabalhadoras(es) do sexo que apresentem no mínimo 15 anos de idade e peso corporal igual ou maior a 35kg. O objetivo do presente trabalho é expor as principais características da Profilaxia Pré-Exposição ao HIV (PrEP), evidenciando os riscos e benefícios do tratamento, assim como sua farmacologia. É necessário que seja combinada com outras medidas profiláticas para maior segurança. Demonstra efeitos adversos esperados e transitórios, poucas interações medicamentosas e não interfere prejudicialmente em tratamentos hormonais ou em casos de gestação. Caso haja a infecção por HIV a PrEP não deve ser utilizada, já que pode haver seleção de cepas resistentes.

Palavras-chave: HIV. Profilaxia Pré-exposição. SUS.

1 INTRODUÇÃO

A Profilaxia Pré-Exposição ao HIV (PrEP, do inglês *Pre-Exposure Prophylaxis*) é uma estratégia de prevenção à infecção pelo HIV disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) desde 2018 e recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) desde 2012. Consiste no uso de dois antirretrovirais combinados em um único comprimido, sendo eles o fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) e a entricitabina (FTC), em dose fixa TDF/FTC 300/200mg, com posologia de um comprimido por dia, via oral, em uso contínuo (BRASIL, 2022a).

Trata-se de medicações antirretrovirais que podem ser utilizadas por pessoas que estão altamente vulneráveis ao vírus, como homossexuais, transexuais e pessoas que se expõem a trabalhos que envolvem sexo, que apresentem no mínimo 15 anos de idade e peso corporal igual ou maior a 35kg. Contudo, o pertencimento a um desses grupos não é suficiente para caracterizar indivíduos com frequentes situações de exposição ao HIV, o que é definido por práticas sexuais, parcerias ou contextos específicos que determinam

mais chances de exposição ao vírus (Global Advocacy for HIV Prevention, 2019; BRASIL, 2022a).

Para a indicação do uso da PrEP, e a continuidade desta, deve-se excluir o diagnóstico de infecção por HIV, uma vez que a utilização da PrEP em quem está infectado pode ocasionar a seleção de cepas resistentes. Em todas as consultas para PrEP (inicial e seguimento) é necessário realizar novas testagens para HIV e garantir que o paciente segue o tratamento corretamente, sem efeitos colaterais danosos e que interfiram em sua qualidade de vida e bem-estar (BRASIL, 2022a).

A atual política brasileira de enfrentamento ao HIV e estudos internacionais reconhecem que nenhuma intervenção de prevenção isolada é suficiente para reduzir novas infecções e que diferentes fatores de risco de exposição, transmissão e infecção operam de forma dinâmica, em diferentes condições sociais, econômicas, culturais e políticas. Devem-se ofertar às pessoas que procuram os serviços de saúde estratégias abrangentes de prevenção, a fim de garantir uma maior diversidade de opções que orientem suas decisões, como uso de preservativos e testagens periódicas de HIV e outras doenças sexualmente transmissíveis (Global Advocacy for HIV Prevention, 2019; BRASIL, 2022a). Neste contexto, mostra-se de suma importância a disponibilização da educação sexual à população, para que o indivíduo possa escolher conscientemente o(s) método(s) que melhor se adequa(em) às condições e circunstâncias de sua vida. O ideal é a utilização de prevenção combinada (MAYER, 2015; BRASIL, 2022a).

O objetivo do presente trabalho é expor as principais características da Profilaxia Pré-Exposição ao HIV (PrEP), evidenciando os riscos e benefícios do tratamento, assim como sua ação farmacológica.

2 DESENVOLVIMENTO DO ASSUNTO

Para assegurar a eficácia e segurança da PrEP, diversos estudos em todo o mundo foram conduzidos, analisando diversos contextos sociais e grupos populacionais, os quais foram citados para realizar o protocolo oficial de PrEP, em vigor atualmente em todo o território nacional (BRASIL, 2022). Thigpen *et al.* (2012) estudaram indivíduos cisgêneros heterossexuais utilizando os antirretrovirais e destacaram que a eficácia geral da PrEP foi de 62%, sendo de 49% entre as mulheres e 80% entre os homens participantes da pesquisa. Ainda, Baeten *et al.*, (2012) estudando casais sorodiscordantes heterossexuais, evidenciou que PrEP também se mostrou eficaz, com redução geral de

75% no risco de infecção por HIV. Novamente, a eficácia foi mais elevada entre homens cis (84%) do que entre mulheres cis (66%) (BAETEN, *et al.*, 2012).

Ainda, como estudo destaque para realização do protocolo de PrEP, Choopanya *et al.* (2013) conduziram estudo com o antirretroviral tenofovir, composto por pessoas usuárias de drogas injetáveis (UDI), o qual mostrou uma redução de 49% no risco de infecção por HIV com a PrEP oral. A eficácia da profilaxia foi fortemente associada à adesão: em participantes com níveis sanguíneos detectáveis do medicamento, a redução da incidência do HIV foi de 95% (GRANT, 2010).

O esquema recomendado para uso na PrEP é a combinação dos antirretrovirais fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) e entricitabina (FTC) em dose fixa combinada TDF/FTC 300/200mg, um comprimido por dia, via oral, em uso contínuo. O tempo mínimo para atingir a concentração celular medicamentosa suficiente para haver a profilaxia correta varia conforme o intuito do uso de cada paciente, já que a farmacocinética do medicamento se altera conforme o tecido corporal (BRASIL, 2022a).

A partir da posologia de um comprimido diário, o tempo mínimo necessário para atingir a profilaxia correta para a exposição vaginal é de 20 dias, já para exposição anal é de apenas uma semana. A fim de diminuir o número de doses diárias necessárias para se atingir níveis protetores do medicamento na mucosa anal, recomenda-se o início da profilaxia com uma dose de ataque de dois comprimidos no primeiro dia de uso, seguido de um comprimido diário. Nesta posologia com dose de ataque de início, o indivíduo apresenta altos níveis protetores do medicamento em mucosa anal no mesmo dia, desde que os dois comprimidos sejam tomados até 2 horas antes da relação sexual (WHO, 2019; BRASIL, 2022a).

A entricitabina é um análogo nucleosídeo sintético da citidina (nucleotídeo citosina ligado à uma ribose). Seu nome químico é 5-fluoro-1-(2R,5S)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]citosina e fórmula molecular C₈H₁₀FN₃O₃S. É o (-) enantiômero de um análogo -tio da citidina, cujo diferencial dos outros análogos da citidina reside em possuir flúor na posição 5. O Fumarato de tenofovir desoproxila é o sal do ácido fumárico do éster de bis-isopropoxicarboniloximetil do tenofovir. É convertido in vivo em tenofovir, um fosfonato do nucleosídeo acíclico (nucleotídeo) análogo da adenosina 5'-monofosfato. Seu nome químico é fumarato de 9-[(R)-2-[[bis[[isopropoxicarbonil)oxi]metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adenina (1:1) e sua fórmula molecular é C₁₉H₃₀N₅O₁₀P • C₄H₄O₄. Ambos se apresentam como um pó cristalino branco ou

esbranquiçado e possuem atividade inibitória contra a transcriptase reversa do HIV-1, impedindo, assim, a multiplicação viral.

A entricitabina é fosforilada por enzimas celulares para formar a entricitabina 5'-trifosfato, a qual inibe a atividade da transcriptase reversa do HIV-1 competindo com o substrato natural desoxicidina 5'-trifosfato e se incorporando na cadeia do DNA viral nascente, causando a terminação da cadeia de DNA. A entricitabina 5'-trifosfato é um fraco inibidor das polimerases α , β , ϵ do DNA dos mamíferos e da polimerase γ do DNA mitocondrial (BRASIL, 2022b).

O fumarato de tenofovir desopoxila é um diéster fosfonato do nucleosídeo acíclico análogo da adenosina monofosfato. Requer uma hidrólise inicial para conversão em tenofovir, e fosforilações subsequentes por enzimas celulares para formar tenofovir difosfato. O tenofovir difosfato inibe a atividade da transcriptase reversa do HIV-1 competindo com o substrato natural desoxiadenosina 5'-trifosfato e, após incorporação no DNA, causa a terminação da cadeia do DNA. O tenofovir difosfato é um fraco inibidor das polimerases do DNA dos mamíferos α , β , e da polimerase do DNA mitocondrial γ (BRASIL, 2022b).

A atividade profilática da combinação de entricitabina oral diária e fumarato de tenofovir desopoxila foi avaliada em um estudo controlado de primatas do gênero Macaca. Foram utilizados 24 animais, os quais eram inoculados uma vez por semana com o vírus quimérico SIV/HIV-1 (SHIV) aplicado à superfície retal, durante 14 semanas. Destes, apenas 6 animais receberam a profilaxia, enquanto 18 animais compunham o grupo controle. Dos 18 animais de controle, 17 se tornaram infectados após uma mediana de 2 semanas e 4 dos 6 animais que receberam a dose diária da profilaxia permaneceram não infectados. As duas infecções que ocorreram atrasaram significativamente até 9 a 12 semanas e exibiram viremia reduzida. Uma variante FTC-resistente com expressão de M184I emergiu em 1 dos 2 primatas que foram infectados, mesmo com o uso da profilaxia, após 3 semanas de exposição medicamentosa contínua, comprovando o risco da seleção de cepas resistentes quando a profilaxia é utilizada em pacientes infectados pelo HIV (BRASIL, 2022b).

Ainda, a PrEP pode ser destinada, com segurança, a indivíduos transsexuais que utilizam repositores hormonais e mulheres cisgênero em idade fértil que utilizam anticoncepcionais hormonais. Os contraceptivos e os repositores hormonais não afetam a eficácia da PrEP, assim como a PrEP não afeta a eficácia destes. Os medicamentos da PrEP são processados nos rins, enquanto os hormônios são processados no fígado, não

havendo interações medicamentosas conhecidas. Sendo assim, em teoria, não seriam esperadas interações medicamentosas entre hormônios e a PrEP graças a sua farmacologia e metabolismo (NANDA *et al.*, 2017).

O profissional de saúde deve informar ao usuário que os eventos adversos esperados (náusea, cefaleia, flatulência e edemas) são transitórios e que há possibilidade de uso de medicação sintomática para resolução dos sintomas, desde que não haja interações medicamentosas danosas ao paciente. Além disso, os usuários devem ser orientados sobre sinais e sintomas de infecção aguda pelo HIV que requeiram avaliação médica imediata, já que o uso da PrEP em indivíduos infectados pode ocasionar a seleção de cepas resistentes. Em caso de suspeita de infecção aguda, deve-se interromper imediatamente a PrEP e realizar a carga viral do HIV (WHO, 2019).

O uso de álcool e outras drogas recreativas de uso abusivo, como cocaína e metanfetaminas, não reduzem a eficácia da PrEP, mas podem prejudicar a adesão ao uso do medicamento, já que indivíduos que estão constantemente fora de sua psique normal geralmente não se lembram de administrar o medicamento da maneira correta (SHUPER, 2020).

Sabe-se que o risco de aquisição do HIV aumenta durante a gestação, assim como também é maior o risco de transmissão vertical do HIV quando a gestante é infectada durante a gravidez ou aleitamento. Portanto, devem-se discutir individualmente os riscos e benefícios dessa estratégia para gestantes sob alto risco para infecção pelo HIV. Estudos demonstram que mulheres HIV negativas, 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. Recomenda-se também que o(a) parceiro(a) soropositivo(a) esteja em tratamento e com carga indetectável, durante o período de planejamento reprodutivo (MOFENSON *et al.*, 2017).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A PrEP é uma opção segura e eficaz contra a infecção do HIV a partir da ingestão diária e contínua de um comprimido composto por dois antirretrovirais (fumarato de tenofovir desoproxila 300 mg e entricitabina 200 mg) com atividade inibitória contra a transcriptase reversa do HIV-1, impedindo, assim, a multiplicação viral. Contudo, é necessário que seja combinada com outras medidas profiláticas para maior segurança. A utilização desses antirretrovirais podem apresentar efeitos adversos

esperados e transitórios, poucas interações medicamentosas e não interfere prejudicialmente em tratamentos hormonais ou em casos de gestação. Caso haja a infecção por HIV a PrEP não deve ser utilizada, já que pode haver seleção de cepas resistentes.

4 REFERÊNCIAS

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

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas Para Profilaxia Pré-Exposição (Prep) De Risco À Infecção Pelo HIV. **PORTARIA SCTIE/MS Nº 90, DE 25 DE AGOSTO DE 2022**. Ref.: 25000.160282/2021-67, 0028508370. 2022a.

BRASIL. Ministério da saúde. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FioCRUZ. Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos. Entricitabina e Fumarato de tenofovir desoproxila [Bula], 2022b. Disponível em: <https://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2022/04/EntricitabinaFumarato-de-tenofovir-desoproxila_Bula_Paciente-1.pdf> Acesso em: 28/07/2022.

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

GLOBAL ADVOCACY FOR HIV PREVENTION. **Ongoing and Planned PrEP Demonstration and Implementation Studies**. 2019. Disponível em: <<https://www.avac.org/resource/ongoing-and-planned-prep-demonstration-and-implementation-studies>>. Acesso em: 30/07/2022.

GRANT, R. M. *et al.* Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. **The New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 363, n. 27, p. 2587-2599, 2010. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1011205>>. Acesso em: 01/09/2022.

MAYER, K. H. *et al.* Antiretroviral pre-exposure prophylaxis implementation in the United States: a work in progress. **Journal of the International AIDS Society**, [S.l.]. v. 18, p. 19980, 2015. Supplement 3. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509893/>>. Acesso em: 01/09/2022.

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

NANDA, K; *et al.* Drug interactions between hormonal contraceptives and antiretrovirals. **AIDS**. 2017;31(7):917-52.

SHUPER PA, *et al.* Alcohol consumption, substance use, and depression in relation to HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) nonadherence among gay, bisexual, and other men-who-have-sex-with-men. **BMC Public Health**. v. 20, n. 1 p.1782, 2020.

THIGPEN, M. C. *et al.* Antiretroviral pre-exposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. **The New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 367, n. 5, p. 423-434, 2012.

WHO. What's the 2+1+1? Event-driven oral pre-exposure prophylaxis to prevent HIV for men who have sex with men: Update to WHO's recommendation on oral PrEP. **Geneva: World Health Organization**; 2019 (WHO/CDS/HIV/19.8). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.