

FERRAMENTA DA OMS PARA IMPLEMENTAÇÃO DA PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO (PrEP) ORAL AO HIV

JULHO DE 2017



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS Américas

Versão oficial em português da obra original em Inglês

WHO Implementation tool for pre-exposure prophylaxis (PrEP) of HIV infection. Module 1: Clinical

© World Health Organization 2017

WHO/HIV/2017.17

Ferramenta da OMS para implementação de profilaxia pré-exposição (PrEP) oral ao HIV. Módulo 1: Clínico
OPAS/CDE/18-054

© Organização Pan-Americana da Saúde 2019

Alguns direitos reservados. Este trabalho é disponibilizado sob licença de Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/>).

Nos termos desta licença, é possível copiar, redistribuir e adaptar o trabalho para fins não comerciais, desde que dele se faça a devida menção, como abaixo se indica. Em nenhuma circunstância, deve este trabalho sugerir que a OPAS aprova uma determinada organização, produtos ou serviços. O uso do logotipo da OPAS não é autorizado. Para adaptação do trabalho, é preciso obter a mesma licença de Creative Commons ou equivalente. Numa tradução deste trabalho, é necessário acrescentar a seguinte isenção de responsabilidade, juntamente com a citação sugerida: "Esta tradução não foi criada pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). A OPAS não é responsável nem pelo conteúdo nem pelo rigor desta tradução. A edição original em inglês será a única autêntica e vinculativa".

Qualquer mediação relacionada com litígios resultantes da licença deverá ser conduzida em conformidade com o Regulamento de Mediação da Organização Mundial da Propriedade Intelectual.

Citação sugerida: *Ferramenta da OMS para implementação de profilaxia pré-exposição (PrEP) oral ao HIV. Módulo 1: Clínico.* Washington, D.C.: Organização Pan-Americana da Saúde; 2019. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Dados da catalogação na fonte (CIP). Os dados da CIP estão disponíveis em <http://iris.paho.org>.

Vendas, direitos e licenças. Para comprar as publicações da OPAS, ver www.publications.paho.org. Para apresentar pedidos para uso comercial e esclarecer dúvidas sobre direitos e licenças, consultar www.paho.org/permissions.

Materiais de partes terceiras. Para utilizar materiais desta publicação, tais como quadros, figuras ou imagens, que sejam atribuídos a uma parte terceira, compete ao usuário determinar se é necessária autorização para esse uso e obter a devida autorização do titular dos direitos de autor. O risco de pedidos de indenização resultantes de irregularidades pelo uso de componentes da autoria de uma parte terceira é da responsabilidade exclusiva do utilizador.

Isenção geral de responsabilidade. As denominações utilizadas nesta publicação e a apresentação do material nela contido não significam, por parte da Organização Pan-Americana da Saúde, nenhum julgamento sobre o estatuto jurídico ou as autoridades de qualquer país, território, cidade ou zona, nem tampouco sobre a demarcação das suas fronteiras ou limites. As linhas ponteadas e tracejadas nos mapas representam de modo aproximativo fronteiras sobre as quais pode não existir ainda acordo total.

A menção de determinadas companhias ou do nome comercial de certos produtos não implica que a Organização Pan-Americana da Saúde os aprove ou recomende, dando-lhes preferência a outros análogos não mencionados. Salvo erros ou omissões, uma letra maiúscula inicial indica que se trata dum produto de marca registrada.

A OPAS tomou todas as precauções razoáveis para verificar as informações contidas nesta publicação. No entanto, o material publicado é distribuído sem nenhum tipo de garantia, nem expressa nem implícita. A responsabilidade pela interpretação e utilização deste material recai sobre o leitor. Em nenhum caso se poderá responsabilizar a OPAS por qualquer prejuízo resultante da sua utilização.

Sumário

INTRODUÇÃO	2
MÓDULO CLÍNICO	4
Ilustração de um cartão de consulta rápida para os responsáveis por prover a PrEP	4
Requisitos para PrEP	5
Perguntas práticas para triagem	6
Modelo de ficha para triagem de PrEP e PEP	8
Contraindicações para PrEP	8
Esquemas de PrEP com fumarato de tenofovir desoproxila (TDF)	9
Uso de la PrEP	10
Cronograma de procedimentos clínicos sugeridos	10
Conduta nos casos de elevação da creatinina	12
Conduta na soroconversão	13
Principais orientações sobre a eficácia da PrEP	13
Principais orientações sobre a segurança da PrEP	15
Situações especiais	16
Reduzir ao mínimo o estigma da PrEP	17
Lacunas no conhecimento clínico sobre a PrEP	18
LEITURAS COMPLEMENTARES	19
REFERÊNCIAS	20

Introdução

Seguindo a recomendação da OMS, de setembro de 2015, de que a “profilaxia pré-exposição (PrEP) oral deve ser oferecida como uma escolha adicional de prevenção para pessoas com risco substancial de contrair o HIV como parte das abordagens de prevenção combinada do HIV”, parceiros de diversos países indicaram a necessidade de terem orientações práticas sobre como considerar introduzir a PrEP e iniciar a implementação da profilaxia. Atendendo a este pedido, a OMS organizou esta série de módulos informativos para auxiliar a implementação da PrEP para diferentes segmentos populacionais em contextos diversos.

Apesar da crescente aceitação da PrEP como mais uma opção de prevenção ao HIV e países estarem estudando como implementar a profilaxia da forma mais efetiva, ainda há pouca experiência fora dos projetos de pesquisa e de demonstração em países de baixa e média renda. As dúvidas são frequentes quanto a vários aspectos da implementação. Os módulos desta ferramenta oferecem sugestões básicas sobre como introduzir e implementar a PrEP, embasadas nas comprovações e experiência atuais. Como, no entanto, as evidências devem evoluir com o amplo uso da PrEP, esta ferramenta talvez precise passar por revisões periódicas.

A PrEP não deve substituir nem concorrer com outras intervenções consolidadas e efetivas de prevenção do HIV, como o programa de distribuição de preservativos para profissionais do sexo e homens que fazem sexo com homens (HSH) e as estratégias de redução de danos para pessoas que usam drogas injetáveis. Ao serem instituídos serviços de PrEP, é preciso atentar-se ao fato de que grande parte das pessoas que mais poderiam se beneficiar com a profilaxia pertence aos segmentos populacionais que enfrentam barreiras jurídicas e sociais para o acesso aos serviços de saúde. E, apesar de a orientação da OMS ser fundada na perspectiva de saúde pública, a decisão de usar a PrEP cabe sempre ao próprio indivíduo.

Público-alvo e alcance da ferramenta

Esta ferramenta de PrEP contém módulos destinados a apoiar diversos interessados diretos na consideração, no planejamento, na introdução e na implementação da PrEP oral. Os módulos podem ser usados individualmente ou combinados. Há ainda um módulo dirigido a indivíduos interessados na PrEP ou que já sejam usuários da PrEP (ver Resumo dos módulos adiante.)

Esta ferramenta é o produto da colaboração de muitos especialistas, organizações e redes comunitárias, implementadores, pesquisadores e parceiros de todas as regiões. As informações apresentadas estão de acordo com as diretrizes consolidadas sobre o uso de antirretrovirais para tratamento e prevenção do HIV publicadas pela OMS em 2016.

Todos os módulos fazem referência às recomendações sobre PrEP baseadas em evidências publicadas pela OMS em 2015. Não fazem nenhuma recomendação nova sobre PrEP, mas se concentram em sugerir estratégias de implementação.

Princípios norteadores

É importante adotar uma estratégia de saúde pública, direitos humanos e centrada nas pessoas ao oferecer a PrEP a pessoas com risco substancial de contrair o HIV. A exemplo de outras intervenções de prevenção e tratamento do HIV, uma estratégia fundamentada nos direitos humanos dá prioridade a questões de cobertura universal de saúde, igualdade de gênero e direitos relacionados à saúde, entre os quais figuram a acessibilidade, disponibilidade, aceitabilidade e qualidade dos serviços de PrEP.

RESUMO DOS MÓDULOS



Módulo 1: Clínico. Este módulo é destinado a profissionais de saúde como médicos, enfermeiros e auxiliares e traz um resumo sobre como prover a PrEP de forma segura e efetiva, abordando vários aspectos: triagem de pessoas com risco substancial de contrair o HIV; testagem de HIV antes de iniciar a PrEP e como acompanhar usuários de PrEP e oferecer aconselhamento sobre adesão.



Módulo 2: Educadores da comunidade e apoiadores. Educadores e apoiadores são imprescindíveis para conscientizar as comunidades sobre a PrEP. Este módulo traz orientações sobre a PrEP que devem ser contempladas ao organizar atividades na comunidade visando melhorar o conhecimento e criar demanda e acesso à profilaxia.



Módulo 3: Aconselhadores. Este módulo é destinado aos profissionais responsáveis pelo aconselhamento de quem está considerando a possibilidade de iniciar ou já está em uso da PrEP e ajudar os usuários a resolver questões relacionadas aos efeitos colaterais e adesão ao tratamento. Os aconselhadores podem ser leigos, pares ou profissionais da saúde (médicos, enfermeiros e pessoal clínico).



Módulo 4: Líderes. Este módulo destina-se a informar e atualizar líderes e responsáveis por decisões sobre a PrEP. Contém informações sobre os benefícios e as limitações da PrEP para que possam avaliar a maneira mais efetiva de implementá-la em seus próprios contextos. Contém também uma série de dúvidas frequentes sobre PrEP.



Módulo 5: Monitoramento e avaliação. Este módulo destina-se às pessoas responsáveis pelo monitoramento dos programas de PrEP no âmbito nacional e local. Contém informações sobre o método de monitoramento da segurança e efetividade da PrEP, sugerindo indicadores básicos e complementares para notificação local, nacional e global.



Módulo 6: Farmacêuticos. Este módulo destina-se a farmacêuticos e pessoas que trabalham em farmácias. Contém informações sobre os medicamentos usados na PrEP, incluindo as condições de armazenamento. Sugere como se pode monitorar a adesão à PrEP e apoiar o uso dos medicamentos com regularidade.



Módulo 7: Autoridades reguladoras. Este módulo destina-se às autoridades nacionais responsáveis por autorizar a fabricação, a importação, a comercialização e/ou o controle dos medicamentos antirretrovirais usados para prevenção do HIV. Contém informações sobre a segurança e eficácia dos medicamentos usados na PrEP.



Módulo 8: Planejamento de serviços de saúde. Este módulo destina-se às pessoas envolvidas na organização de serviços de PrEP em locais específicos. Descreve as etapas a serem seguidas para o planejamento de um serviço de PrEP e oferece sugestões de dotação de pessoal, infraestrutura e insumos que podem ser consideradas ao implementar a PrEP.



Módulo 9: Planejamento estratégico. Como a OMS recomenda oferecer PrEP para pessoas com risco substancial de contrair o HIV, este módulo oferece orientações de saúde pública para formuladores de políticas sobre como priorizar serviços de modo a alcançar aqueles usuários que possam se beneficiar mais da PrEP e em quais tipos de serviços de PrEP podem ser mais custo-efetivos.



Módulo 10: Prestadores de serviços de testagem. Este módulo destina-se às pessoas que prestam serviços de testagem nos centros de PrEP e laboratórios. Oferece orientações a respeito da seleção de serviços de testagem, inclusive triagem antes do início da PrEP e monitoramento dos usuários enquanto estão utilizando a profilaxia. Fornece informações sobre exames de HIV, creatinina, HBV e HCC, gravidez e ISTs.



Módulo 11: Usuários da PrEP. Este módulo fornece informações para pessoas interessadas em tomar PrEP para reduzir seu risco de contrair o HIV e para as pessoas que já estão tomando PrEP, visando auxiliá-las na escolha e utilização da PrEP. Também oferece ideias para países e organizações em vias de implementar a PrEP a fim de ajudá-los a desenvolver suas próprias ferramentas.



Módulo 12: Adolescentes e adultos jovens. Este módulo destina-se a pessoas interessadas em prestar serviços de PrEP a adolescentes mais velhos e adultos jovens em risco substancial de contrair o HIV. Contém informações sobre: fatores que influenciam a suscetibilidade de pessoas jovens ao HIV; considerações clínicas sobre a segurança e a continuação da PrEP; maneiras de melhorar o acesso e a utilização do serviço; e estratégias de monitoramento inclusivo para melhorar o registro e a notificação de dados sobre pessoas jovens.

ANEXOS

Síntese das evidências. Uma ampla base de evidências, inclusive as duas revisões sistemáticas citadas a seguir, serviu de subsídio para as recomendações de 2015 da OMS sobre PrEP para pessoas com risco substancial de contrair o HIV: (i) Fonner VA et al. *Oral tenofovir-based HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) for all populations: a systematic review and meta-analysis of effectiveness, safety, behavioral and reproductive health outcomes*; (ii) Koechlin FM et al. *Values and preferences on the use of oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV prevention among multiple populations: a systematic review of the literature*.

Diretório de recursos online. Esta lista apresenta alguns dos recursos online sobre PrEP atualmente disponíveis e indica o público-alvo de cada um. A OMS continuará a atualizá-la com novos recursos.

Módulo clínico

Este módulo resume as principais orientações aos profissionais de saúde, como médicos, enfermeiros e outros, responsáveis por prover a PrEP em contextos clínicos e apresenta importantes considerações sobre quando iniciar a PrEP e como monitorar o uso da profilaxia.

O cartão de consulta rápida de dupla face traz um resumo deste módulo (ver abaixo).

Ilustração de um cartão de consulta rápida sobre PrEP para profissionais de saúde

NOÇÕES CLÍNICAS GERAIS DA PrEP (OMS)

Indicações para PrEP (com base na história dos últimos seis meses):

Soronegativo para o HIV E

com parceiro sexual com HIV que não apresenta supressão viral OU

sexualmente ativo em uma população com alta incidência/prevalência do HIV E qualquer um dos itens a seguir:

- relações sexuais anais ou vaginais sem uso de preservativos com mais de um parceiro OU
- parceiro sexual com um ou mais fatores de risco do HIV OU
- história de infecção sexualmente transmissível (IST) confirmada por testes laboratoriais ou autorrelato ou tratamento sintomático de IST OU
- uso da profilaxia pós-exposição (PEP) OU
- solicitação para uso da PrEP.

Contraindicações:

- Soropositivo para o HIV
- Clearance de creatinina estimado <60 ml/min
- Sinais/sintomas de infecção aguda pelo HIV, provável exposição recente ao HIV
- Alergia ou contraindicação a qualquer medicamento do esquema de PrEP.



#OfereçaPrEP

Prescrição (exemplo): TDF 300 mg + FTC 200 mg VO uma vez ao dia, 90 comprimidos.

Orientação: Associar a tomada dos comprimidos a uma rotina diária

Preparar um plano de anticoncepção ou concepção segura e prevenção de IST.

Principais mensagens de efetividade:

PrEP é muito efetiva em prevenir a infecção pelo HIV ao ser tomada conforme prescrito.
PrEP não evita gravidez ou IST.

Efeitos colaterais:

1 em cada 10 pessoas em uso da PrEP pode apresentar efeitos colaterais (náusea, cólicas abdominais e cefaleia), mas em geral são de caráter leve e se resolvem no primeiro mês do início da PrEP.

1 em cada 200 usuários pode ter elevação da creatinina (normalmente reversível com a suspensão da PrEP).
Perda média de 1% da densidade mineral óssea, com recuperação com a suspensão da PrEP.

Testes iniciais:

Teste de HIV; sugerir dosagem de creatinina, HBsAg, testes de detecção de IST (sífilis, gonorreia, clamídia); considerar HCV para HSH.

A cada 3 meses: teste de HIV, sugerir fazer testes de controle de IST, avaliar indicações e uso da PrEP.

A cada seis meses: sugerir dosagem de creatinina.

Situações especiais:

- Exposição ao HIV nas últimas 72 horas: usar PEP por 28 dias, depois iniciar PrEP.
- Síndrome viral aguda: considerar fazer novo teste em 1 mês antes de iniciar a PrEP.
- Gravidez e aleitamento materno: oferecer ou continuar a PrEP.
- Se HBsAg *negativo*: considerar vacinação; se HBsAg *positivo*: avaliar indicações de tratamento de HBV; considerar risco de agudização com a suspensão da PrEP.
- Adolescentes: mais benefício com o atendimento frequente, como consultas mensais.

#OfereçaPrEP

Para mais informações, acesse: [http://who.int/hiv/pub/prepare-implementation-tool](http://who.int/hiv/pub/prep/prepare-implementation-tool)

Requisitos para PrEP

Os profissionais responsáveis pelo atendimento de PrEP devem instruir e orientar potenciais usuários acerca dos riscos e benefícios da profilaxia e fazer uma avaliação individualizada do risco-benefício para verificar se a pessoa atende os requisitos para receber o tratamento.

Os requisitos para o tratamento são:

- ser soronegativo para o HIV
- sem suspeita de infecção aguda pelo HIV
- com risco substancial de contrair o HIV
- sem contraindicação aos medicamentos da PrEP (como TDF/FTC)
- disposição de tomar a PrEP conforme prescrito, inclusive fazer periodicamente o teste de HIV.

Parceiro sexual de uma pessoa com HIV que não está em TARV ou não apresenta supressão da carga viral

A PrEP pode proteger o parceiro soronegativo em uma relação sorodiscordante quando o parceiro com HIV não recebe terapia antirretroviral (TARV) ou ainda não atingiu a supressão viral.

A TARV que produz a supressão da carga viral é bastante efetiva em prevenir a transmissão do HIV (1). A PrEP pode conferir proteção adicional às parcerias sorodiscordantes em várias situações:

1. A TARV pode levar até 6 meses para suprimir a carga viral. Nos estudos de parcerias sorodiscordantes, a PrEP serviu como uma ponte até ser atingida a completa supressão viral do parceiro neste período (2).
2. O parceiro soronegativo não está convencido da efetividade do tratamento do parceiro soropositivo ou tem outros parceiros além do parceiro soropositivo em tratamento.
3. Houve falhas na adesão ao tratamento pelo parceiro ou a parceria não tem uma comunicação aberta sobre a adesão de tratamento e os resultados do teste de carga viral.

Além disso, se perceber sinais de violência por parceiro íntimo, comportamento controlador ou raiva ou medo ao responder as perguntas sobre o tratamento do HIV, converse sobre os riscos e os benefícios da PrEP para controlar a transmissão do HIV. Também é uma oportunidade para encaminhar a pessoa aos serviços de prevenção e tratamento de casos de violência por parceiro íntimo.

Triagem de pessoas com “risco substancial de contrair o HIV”

O uso de PrEP deve ser considerado para pessoas com risco substancial de contrair o HIV (3), como aquelas pertencentes a **um segmento populacional ou de uma área geográfica com alta prevalência de HIV** com um dos seguintes fatores de risco nos últimos seis meses:

- relações sexuais anais ou vaginais sem uso de preservativos com mais de um parceiro OU
- história recente (nos últimos seis meses) de IST comprovada por testes laboratoriais ou autorrelato ou tratamento sintomático de IST OU
- uso de PEP por exposição sexual nos últimos seis meses.

Os indicadores de risco substancial de contrair o HIV variam dependendo da epidemiologia local do HIV e do segmento populacional (ver o módulo de planejamento estratégico).

O **uso irregular de preservativos** (masculinos ou femininos), incluindo descuidos ou acidentes ocasionais apesar da intenção de uso de preservativos nas relações sexuais, aumenta o risco de contrair o HIV (4). Visto que também pode existir um viés de aceitação social ao informar o uso de preservativos, a PrEP pode ser considerada a quem refere ter tido relação sexual desprotegida ou demonstra apreensão quanto ao uso futuro de preservativos. Por exemplo, alguém que diz querer parar de uso de preservativos pode estar já tendo relações sexuais desprotegidas.

Uma **IST recém-diagnosticada** é um indicador frequente do risco de contrair sexualmente o HIV. O valor preditivo dos indicadores de IST varia por região, tipo de IST e características demográficas do indivíduo. O diagnóstico recente de sífilis ou herpes genital é um importante preditor do risco de contrair o HIV entre HSH na maioria dos contextos e entre homens e mulheres heterossexuais em áreas de alta prevalência do HIV. Priorizar os serviços de PrEP e conhecer o perfil epidemiológico local é fundamental para direcionar as decisões sobre quando e a que segmentos populacionais oferecer a PrEP.

Solicitar a PrEP é comprovadamente um indicador de risco substancial (5-8). Estudos observacionais demonstram que a incidência do HIV entre pessoas que solicitam a PrEP é maior que a esperada para a mesma localidade (6-8). As taxas de adoção, adesão e retenção do tratamento tendem a ser maiores nas pessoas com alto risco de contrair o HIV que solicitam a PrEP. Qualquer solicitação de PrEP merece consideração especial por parte dos profissionais de saúde (8), sobretudo no caso de pessoas em contextos onde a epidemiologia local aponta provável risco substancial de contrair o HIV no segmento populacional a que elas pertencem.

Pessoas que usam drogas e/ou pessoas que usam drogas injetáveis normalmente têm um risco substancial de contrair o HIV. A OMS recomenda prover um conjunto de serviços efetivos de HIV a todas as pessoas que usam drogas injetáveis, inclusive com o uso de estratégias para redução de danos (em particular, terapia de substituição de opioides e programas de distribuição de seringas e agulhas). Quando essas intervenções estão ao alcance, o risco de transmissão do HIV é significativamente menor. Prestar esses serviços deve ser prioridade.

As pessoas que usam drogas e/ou pessoas que usam drogas injetáveis também têm risco de transmissão sexual do HIV. É o caso em particular dos que fazem uso de estimulantes do grupo anfetamínico e adotam práticas sexuais de alto risco (inclusive subgrupos de HSH em certos contextos). Também pode estar associado ao sexo em troca de dinheiro e à falta de poder de decisão para o uso regular de preservativos com todos os clientes ou parceiros íntimos.

O acesso a estratégias de redução de danos continua sendo a principal estratégia de prevenção do HIV para pessoas que usam drogas injetáveis. No entanto, este segmento populacional não deve ser excluído dos serviços de PrEP. Considere a possibilidade de indicação da profilaxia para pessoas que usam drogas nos casos em que os serviços de redução de danos (materiais estéreis para injeção e terapia de substituição de opioides) não forem pertinentes, tais como pessoas em uso de estimulantes do grupo anfetamínico com risco substancial de contrair o HIV.

Perguntas práticas para triagem

A PrEP deve ser fornecida a quem quiser usar a profilaxia **se forem satisfeitos os critérios locais**. Elabore um questionário prático e simples para a triagem dos indivíduos. Porém, estas perguntas não devem ser feitas com o propósito de racionar a profilaxia ou excluir as pessoas dos serviços de PrEP. Os dados dos projetos de demonstração e serviços clínicos de PrEP revelam que quem solicita a profilaxia tem maior probabilidade de fazer a escolha após ponderar bem as próprias circunstâncias pessoais, o risco e o desejo de prevenção adicional do HIV.

As perguntas de triagem devem ser formuladas para conhecer o comportamento individual.

As perguntas de triagem servem para introduzir o assunto e oferecer a PrEP a quem busca atendimento, embora não especificamente para ter acesso à profilaxia. Formule perguntas para conhecer sobretudo as práticas e comportamento individual, não a identidade sexual, das pessoas em um determinado período. É importante que os profissionais tenham uma postura sensível, inclusiva e não discriminatória e deem apoio a quem pode se beneficiar com a PrEP, evitando criar um processo de triagem que possa desincentivar o uso da profilaxia.

Alguns exemplos de perguntas a serem usadas para identificar os indivíduos que possam se beneficiar com a PrEP:

1. Perguntas gerais de triagem. Qualquer resposta afirmativa dada por uma pessoa atendida em um contexto de alta incidência do HIV deve suscitar uma conversa sobre os riscos e benefícios da PrEP.

Nos últimos seis meses,

- “você teve relações sexuais com mais de uma pessoa?”
- “você teve relações sexuais sem uso de preservativos?”
- “você teve relações sexuais com alguém que não sabe se tem o HIV?”
- “você se injetou drogas e compartilhou os materiais para injeção?”
- “algum(a) dos(as) seus(suas) parceiros(as) teve risco de contrair o HIV por contato sexual ou uso de drogas?”
- “você teve relações sexuais com uma pessoa com HIV?”
- “você foi diagnosticado com uma infecção sexualmente transmissível?”
- “você quis engravidar?”
- “você já usou ou quis usar PrEP ou PEP por ter sido exposto(a) ao HIV por contato sexual ou uso de drogas?”

2. Para quem tem um parceiro sexual com HIV, as perguntas a seguir servem para avaliar se esta pessoa poderia se beneficiar com a PrEP:

- “O(a) seu(sua) parceiro(a) toma TARV por causa do HIV?”
- “O(a) seu(sua) parceiro(a) já tomou TARV por mais de seis meses?”
- “Você conversa com o(a) seu(sua) parceiro(a), pelo menos uma vez ao mês, para saber se ele(a) toma os medicamentos do HIV todos os dias?”
- “Você por acaso sabe quando foi a última vez que o(a) seu(sua) parceiro(a) fez o teste de carga viral do HIV? Qual foi o resultado?”
- “Você quer engravidar do seu parceiro?”
- “Você usa preservativos toda vez que tem relações sexuais?”

3. Outros fatores a serem considerados que podem indicar maior vulnerabilidade ao HIV e ajudar a identificar uma pessoa que possa se beneficiar com a PrEP:

Existe algum aspecto nas suas relações que pode indicar maior risco de contrair o HIV? Você...

- “começou a ter relações sexuais com um(a) novo(a) parceiro(a)?”
- “terminou um relacionamento longo e está buscando um(a) novo(a) parceiro(a)?”
- “recebeu dinheiro, comida, moradia ou presentes em troca de sexo?”
- “foi forçado(a) a ter relações sexuais contra a sua vontade?”
- “foi agredido(a) fisicamente, inclusive por um parceiro sexual?”
- “se injetou drogas ou hormônios compartilhando os materiais usados?”
- “usou drogas recreativas ou psicoativas?”
- “foi forçado(a) a sair de casa (sobretudo por causa da orientação sexual ou violência)?”
- “se mudou e foi morar em outra região (possivelmente com maior prevalência de exposição ao HIV)?”
- “perdeu sua fonte de renda (precisando trocar sexo por comida, abrigo ou dinheiro)?”
- “teve de abandonar a escola antes do planejado?”

Modelo de ficha para triagem de PrEP e PEP

A ficha ilustrada na Figura 1 pode ser usada e adaptada para registrar os dados básicos de uma história de contato sexual e uso de drogas que indicam a possibilidade de oferecer PrEP ou PEP e de infecção aguda pelo HIV. Os asteriscos apontam as respostas que implicam determinadas considerações. O uso de perguntas padrão no prontuário médico facilita o monitoramento e a avaliação dos serviços de PrEP nos níveis nacional e global. Se a ficha médica já utilizada incluir perguntas parecidas, é mais fácil atualizá-la com perguntas relativas à PrEP e PEP em vez de usar uma ficha adicional, com questões repetidas. Devem ser incluídas também perguntas sobre o uso atual e recente de PrEP ou PEP, para que se possam identificar os usuários novos e os em seguimento.

FIGURA 1. MODELO DE UMA FICHA DE TRIAGEM PARA PrEP E PEP

FICHA PARA TRIAGEM DE PrEP E PEP				
Qual foi o seu sexo ao nascimento?	Masculino	Feminino	Outro	
Qual é o seu gênero atual?	Masculino	Feminino	Outro	
Qual é a sua idade?	anos			
Nos últimos seis meses:				
Com quantas pessoas você teve relações sexuais anais ou vaginais?	0	1	2*	≥3*
	0	1	2*	≥3*
			homens	mulheres
Você usou camisinha toda vez que teve relações sexuais?	Sim	Não*	Não sabe*	
Você teve uma infecção sexualmente transmissível?	Sim*	Não	Não sabe*	
Você tem um(a) parceiro(a) sexual com HIV?	Sim	Não	Não sabe*	
Se a resposta for "sim", ele(a) está recebendo terapia antirretroviral por seis meses ou mais?	Sim	Não*	Não sabe*	
Se a resposta for "sim", o tratamento produziu supressão da carga viral?	Sim	Não*	Não sabe*	
Nos últimos três dias:				
Você teve relações sexuais sem usar camisinha com alguém com HIV que não está recebendo tratamento?	Sim**	Não	Não sabe**	
Você teve algo parecido com um "resfriado" ou "gripe", com dor de garganta, febre, transpiração, gânglios aumentados, feridas na boca, dor de cabeça ou erupção de pele?	Sim***	Não	Não sabe	
*Pensar em oferecer PrEP; **Pensar em oferecer PEP; ***Pensar em infecção aguda pelo HIV				

Contraindicações para PrEP

As contraindicações para a PrEP são::

- infecção pelo HIV,
- sinais/sintomas de infecção aguda pelo HIV, provável exposição recente ao HIV,
- *clearance* de creatinina estimado inferior a 60 ml/min (se conhecido) e
- alergia ou contraindicação a qualquer um dos medicamentos do esquema de PrEP.

Descartar a possibilidade de infecção atual pelo HIV ao iniciar PrEP

A infecção pelo HIV deve ser descartada com teste.

A infecção pelo HIV deve ser descartada com teste. O teste de HIV deve ser realizado no mesmo dia em que se inicia a PrEP, com um teste rápido de HIV realizado no ponto de atendimento do usuário. O teste é normalmente realizado seguindo o algoritmo nacional para o diagnóstico do HIV. A estratégia de testagem deve começar com o teste mais sensível existente no mercado (ver o módulo de prestadores de serviços de testagem desta ferramenta). Se houver sinais ou sintomas de síndrome viral aguda, com um quadro gripal,

considere a possibilidade de infecção aguda pelo HIV. Nesta situação, pondere o risco-benefício para o usuário em adiar o início da PrEP por quatro semanas e fazer novo teste de HIV. Assim, haverá tempo para detectar uma possível soroconversão (9).

Creatinina e *clearance* de creatinina estimado

Dosagens de creatinina sérica antes de iniciar a PrEP e a cada seis meses após seu início foram suficientes para proteção renal em um projeto de demonstração na África (10). O controle da creatinina com maior frequência se justifica se houver comorbidades que possam comprometer a função renal, tais como diabetes mellitus e hipertensão não controlada. A elevação da creatinina com implicação clínica foi extremamente rara em indivíduos com idade abaixo de 45 anos que apresentavam um *clearance* de creatinina estimado inicial superior a 90 ml/min e peso superior a 55 kg (10, 11). Ainda que não se saiba se monitorar a função renal é essencial para garantir a segurança do uso da PrEP. Na maioria dos estudos da PrEP, a função renal foi monitorada com a dosagem de creatinina no sangue de três a seis meses (10, 12-14) e a elevação da creatinina foi de caráter discreto, autolimitado e reversível na maioria dos casos (15).

O laboratório deve calcular o *clearance* de creatinina estimado e informar este cálculo junto com o resultado da creatinina. Se o serviço não tiver capacidade de estimar o *clearance* de creatinina, pode ser usada a fórmula de Gault-Cockcroft para o cálculo com base na creatinina sérica medida, sexo ao nascimento, idade e peso corporal de massa magra estimado do usuário.¹

FÓRMULA DE COCKCROFT-GAULT:

***Clearance* de creatinina estimado = sexo * ((140 – idade)/(creatinina sérica)) * (peso/72)**

Obs. Usar:

- em “sexo”, 1 para o sexo masculino e 0,85 para o sexo feminino
- “idade” em anos
- “creatinina sérica” em mg/dL
- “peso” em quilogramas

A fórmula de Gault-Cockcroft fornece estimativas apropriadas do *clearance* de creatinina em indivíduos acima de 12 anos (16). Nas populações trans, o sexo ao nascimento é usado na fórmula se a pessoa não estiver em uso de terapia hormonal (17). Se ela estiver em tratamento hormonal por mais de três meses, pode ser usado o gênero atual (18). Se o cálculo com a fórmula de Cockcroft-Gault não for possível, o profissional clínico deve considerar a possibilidade de excluir os indivíduos com creatinina sérica acima do limite superior do normal como estabelecido pelo laboratório.

Os níveis de creatinina variam de um dia ao outro, dependendo de fatores como hidratação, exercício, alimentação, uso de creatina (no caso de fisiculturistas), entre outros. *Se uma única medida estiver acima do normal, a dosagem deve ser repetida antes de excluir a possibilidade de usar PrEP nesta pessoa.*

Esquemas de PrEP com fumarato de tenofovir desoproxila (TDF)

A OMS recomenda o uso de esquemas orais de PrEP com TDF (3). A escolha do esquema é feita baseada nas combinações de medicamentos disponíveis, custos relativos, regulamentação e diretrizes das sociedades profissionais ou órgãos de saúde pública do país. Os esquemas a seguir são opções a serem considerados para PrEP.

Fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) 300 mg/entricitabina (FTC) 200 mg VO, uma vez ao dia

TDF/FTC é um esquema comprovadamente seguro e efetivo em HSH adultos (19), mulheres trans (20) e homens e mulheres heterossexuais (21, 22). Em setembro de 2016, este esquema foi aprovado para uso na PrEP pela Agência Reguladora de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA) e pelos órgãos reguladores na Austrália, Canadá, França, Quênia, Peru e África do Sul. Ainda se aguarda a aprovação em outros países da África, Ásia, Europa e América do Sul.

Fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) 300 mg como agente único VO, uma vez ao dia, 90 comprimidos

Uma meta-análise realizada pela OMS (23) e o estudo da Partners PrEP (24) demonstraram que TDF de forma isolada e TDF/FTC são esquemas comparativamente seguros e efetivos para uso em homens e mulheres heterossexuais (ver no apêndice as evidências para decisão). A PrEP com TDF como agente único é também efetiva para pessoas que usam drogas injetáveis (25). A meta-análise da OMS revelou baixo risco de resistência aos medicamentos na PrEP (23); este risco foi ainda menor nas parcerias sorodiscordantes randomizadas a receber TDF como agente único em comparação com aquelas que receberam TDF/FTC (26). Há evidências limitadas sobre o uso de TDF como agente único na PrEP em HSH (27). Recentemente foram descritos dois casos de homens que contraíram o HIV enquanto recebiam monoterapia com TDF para infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) (28). Se estiver disponível, considerar o uso de TDF como agente único na PrEP para prevenir a transmissão heterossexual do HIV.

¹ Ver, por exemplo, <http://reference.medscape.com/calculator/creatinine-clearance-cockcroft-gault>

Uso de PrEP

A PrEP deve ser tomada diariamente quando existir risco substancial de contrair o HIV e pode ser interrompida nos períodos em que o risco é baixo ou inexistente. Os acontecimentos que precedem o início ou o fim de períodos de risco variam por região, grupo demográfico, práticas socioculturais e fatores individuais. Começar a atuar como profissional do sexo, mudar-se para uma região de alta prevalência do HIV ou voltar para casa após trabalhar em área de mineração (29) indicam períodos de risco substancial fáceis de serem identificados. Saber como orientar melhor os usuários a iniciar e a suspender a PrEP é objeto de estudo em pesquisas de implementação.

PrEP sob demanda

Os dados que comparam esquemas de PrEP diária e sob demanda são escassos porque os estudos incluem amostras com diferentes tamanhos e populações diversas. A efetividade dos esquemas orais de PrEP sob demanda em homens e mulheres heterossexuais ainda não foi avaliada. O esquema de dose diária é a opção atualmente recomendada pela OMS.

Fornecimento de medicamentos

O número ideal de comprimidos a ser dispensado ainda não foi determinado e, possivelmente, deve variar segundo o contexto e a população. Como a interrupção da PrEP normalmente ocorre nas primeiras quatro semanas (30), alguns serviços podem optar por fornecer na primeira consulta o quantitativo dos medicamentos para um mês e fornecer em consultas subsequentes o quantitativo para três a quatro meses. Se disponível, sugere-se dispensar o quantitativo dos medicamentos para um mês a mais, assegurando, assim, que a pessoa terá suprimento adequado para a dose diária até a consulta seguinte. Por exemplo, se as consultas estão programadas a cada três meses, pode ser fornecido medicamento suficiente para quatro meses. É uma medida importante no caso de a consulta ser adiada por algum motivo. Os usuários que dispõem de um estoque do medicamento têm melhor adesão ao tratamento (30). Ter um número de comprimidos extra também evita que o usuário os racione até a consulta seguinte na clínica.

O momento ideal para iniciar a PrEP ainda não foi estabelecido. A decisão de começar a PrEP na primeira consulta dependerá das circunstâncias individuais. Considere o início no mesmo dia se, por exemplo, o usuário em potencial solicitar a profilaxia, porque isso indica que a decisão já foi tomada. Como mencionado anteriormente, solicitar a PrEP é comprovadamente um indicador de risco substancial e resulta em taxas maiores de adoção, adesão e retenção ao tratamento. Se, no entanto, a pessoa estiver considerando pela primeira vez a possibilidade de tomar a PrEP, convém dar a oportunidade para ela retornar ao serviço para outra consulta após ter tido tempo para refletir se quer e está motivada a tomar a PrEP.

Cronograma de procedimentos clínicos sugeridos

Consulta inicial

A Tabela 1 apresenta uma série de exames e intervenções recomendados para a primeira consulta de atendimento para PrEP. O status negativo de anticorpo para o HIV deve ser comprovado antes de iniciar a profilaxia. Alguns serviços rotineiramente iniciam a profilaxia no mesmo dia em que o paciente comparece à consulta, após serem coletadas amostras para os exames laboratoriais complementares sugeridos (dosagem de creatinina, antígeno de superfície da hepatite B [HBsAg] e IST) e contanto que o usuário possa ser contatado se os resultados indicarem ser preciso uma medida adicional, confirmação ou tratamento.

TABELA 1. PROCEDIMENTOS CLÍNICOS SUGERIDOS AO INICIAR A PrEP (PRIMEIRA CONSULTA)

EXAME/INTERVENÇÃO	JUSTIFICATIVA
Teste de HIV (segundo o algoritmo nacional para o diagnóstico do HIV)	Avaliar o status do HIV. Se houve exposição recente (nas últimas 72 horas), considerar PEP e repetir o teste em 28 dias. Checar sintomas indicativos de possível infecção aguda pelo HIV.
Creatinina sérica	Identificar doença renal preexistente (<i>clearance</i> de creatinina estimado inferior a 60 ml/min).
Antígeno de superfície da hepatite B	Se for negativo, considerar a vacinação contra hepatite B. Se for positivo, sugerir outros testes e avaliações para o tratamento da hepatite B.
Anticorpo para o vírus da hepatite C	Considerar para HSH. Se for positivo, considerar o encaminhamento para avaliação e tratamento da hepatite C.
Teste rápido de reagina plasmática (RPR)	Diagnosticar e tratar sífilis.
Outros testes de detecção de IST	Diagnosticar e tratar IST (teste diagnóstico de IST ou abordagem sindrômica, dependendo dos protocolos locais).
Teste de gravidez	Dar orientação para assistência pré-natal, anticoncepção ou concepção segura e avaliar o risco da transmissão materno-fetal do HIV. Gravidez não é contraindicação para o uso da PrEP (ver seção a seguir).
Revisão do histórico vacinal	Dependendo dos protocolos locais, perfil epidemiológico e segmentos populacionais, considerar a vacinação contra hepatite A (por exemplo, em HSH) (31), papilomavírus humano, tétano e meningite.
Aconselhamento	Avaliar se o cliente tem risco substancial de contrair o HIV. Conversar sobre a necessidade de prevenção e fornecer preservativos e lubrificantes. Conversar sobre o desejo e disposição de tomar a PrEP. Elaborar um plano para o uso efetivo da PrEP e de saúde sexual e reprodutiva. Avaliar as intenções reprodutivas e orientar para anticoncepção ou concepção segura. Avaliar se há violência por parceiro íntimo e violência de gênero. Avaliar o uso de substâncias psicoativas e problemas de saúde mental.

Consultas de acompanhamento

Recomenda-se à pessoa que começa a usar PrEP fazer o teste de HIV a cada 3 meses.

A frequência ideal de monitoramento da PrEP ainda não foi estabelecida, mas se recomenda à pessoa que começa a tomar a PrEP fazer o teste de HIV a cada três meses. Outros testes de acompanhamento sugeridos estão resumidos na Tabela 2.

TABELA 2. PROCEDIMENTOS DE ACOMPANHAMENTO SUGERIDOS NA PrEP

INTERVENÇÃO	CRONOGRAMA TRAS INICIAR LA PrEP
Confirmação do status de HIV negativo	A cada 3 meses. Considerar também realizar o teste em 1 mês.
Controle dos efeitos colaterais	A cada consulta.
Orientação rápida para adesão	A cada consulta.
<i>Clearance</i> de creatinina estimado	A cada seis meses. Considerar uma frequência maior se houver história de doenças que comprometam os rins como diabetes ou hipertensão; considerar uma frequência menor se a pessoa tiver idade inferior a 45 anos, <i>clearance</i> de creatinina estimado inicial superior a 90 ml/min e peso superior a 55 kg.
Anticorpo para o vírus da hepatite C	Considerar o teste em HSH a cada 12 meses.
Prover testes de detecção de IST, preservativos e serviços de anticoncepção ou concepção segura conforme necessário. Obs.: os testes de IST podem ser realizados a cada 3 ou 6 meses dependendo do segmento populacional e da política nacional.	
Orientar quanto ao uso efetivo da PrEP (adesão), prevenção de IST, reconhecimento dos sintomas de IST e problemas relacionados à saúde mental, violência por parceiro íntimo e uso de substâncias psicoativas.	

Os **adolescentes e adultos jovens** (menores de 24 anos) podem se beneficiar com consultas mais frequentes para falar sobre mudanças na vida diária e necessidades variadas. Jovens se beneficiam ainda mais quando a assistência é prestada em serviços de saúde organizados em colaboração com outros jovens, com acesso a serviços de assistência social, atendimento por pessoal com atitude receptiva e não discriminatória e horários de atendimento flexíveis. Pessoas com diversos parceiros sexuais podem ter benefício ao realizar testes de detecção de IST a cada três a seis meses. Outros contatos com os profissionais da saúde podem ser feitos por telefone, por exemplo, para falar sobre os resultados dos testes laboratoriais.

O teste de HIV, seguindo a estratégia de testagem da OMS, precisa ser realizado antes do início da PrEP. Repetir o teste após um mês do início da PrEP permite detectar possível infecção aguda quando a profilaxia foi iniciada. O teste também deve ser repetido quando a PrEP for reiniciada após uma interrupção. A frequência ideal de teste de HIV para reduzir ao mínimo a resistência aos antirretrovirais ainda não foi estabelecida. Os dados sobre a frequência de teste estudada nos projetos de demonstração da PrEP indicam que o teste de HIV deve ser realizado a cada três meses enquanto a pessoa estiver tomando a profilaxia (5, 32, 33).

O autoteste de HIV é aceito, confiável e conveniente e pode ser incluído nas atividades para criar demanda para PrEP. Porém, o teste laboratorial é sempre necessário antes do início da PrEP. Também foi demonstrado que o autoteste de HIV é aceito e benéfico aos clientes entre as consultas clínicas (34, 35). No entanto, o autoteste de HIV com testes de fluido oral pode estar associado a um retardo na detecção de soroconversão com o uso da profilaxia (22) e não deve substituir o teste laboratorial realizado na clínica a cada três meses enquanto a pessoa estiver tomando a profilaxia.

Conduta nos casos de elevação da creatinina

Uma em cada 200 pessoas em uso da PrEP apresentará elevação da creatinina sérica ao tomar a profilaxia. Em estudos randomizados de PrEP, os participantes tratados com TDF tiveram uma probabilidade 36% maior de apresentar elevação da creatinina (definida como aumento de 50% acima da linha de base ou elevação acima do normal) que os dos grupos do placebo, embora o aumento do risco absoluto tenha sido pequeno nesta análise (aumento do risco combinado de 0,6%; IC de 95% 0,1-1,2) (15). Cerca de 80% dos casos de elevação da creatinina são autolimitados (sem suspender a PrEP) e são resolvidos ao ser testada uma segunda amostra, coletada em outro dia (12). A elevação transitória da creatinina é causada por desidratação, exercício físico ou regime alimentar ou pode indicar um resultado falso-positivo do teste de creatinina. A elevação da creatinina associada ao início da PrEP é em geral revertida após suspender o tratamento e não volta a ocorrer quando a profilaxia é retomada (12-14).

O profissional clínico deve considerar interromper a PrEP se os níveis elevados de creatinina forem confirmados em outra amostra e se o clearance de creatinina estimado for inferior a 60 ml/min. Uma vez suspensa a PrEP, os níveis de creatinina devem ser testados novamente dentro de um a três meses e a profilaxia pode ser retomada se o clearance de creatinina estimado, usado para avaliar a função renal, estiver restabelecido e for superior a 60 ml/min.

Suspender a PrEP com TDF é normalmente suficiente para recuperar a função renal inicial. Avente outras causas e medidas para o manejo da elevação da creatinina se estiver presente um dos itens a seguir:

- elevação da creatinina de mais de 1,5 vez o limite superior do normal;
- função renal ou elevação da creatinina que não se normaliza em três meses após suspender a PrEP ou
- elevação da creatinina progressiva por um mês ou mais após suspender a PrEP.

As causas mais comuns de insuficiência renal crônica ou grave são diabetes mellitus, hipertensão sistêmica não controlada, infecção pelo HCV, insuficiência hepática de qualquer origem e pré-eclâmpsia na gravidez.

Conduta na soroconversão

A soroconversão do HIV pode ocorrer após tomar a PrEP. Nos estudos clínicos e projetos de demonstração, a soroconversão após tomar a PrEP foi devida a infecção preexistente pelo HIV ou ausência de uso ou uso irregular da profilaxia (36, 37).

A TARV pode ser oferecida o quanto antes, confirmado o resultado positivo no teste de HIV (soroconversão).² As diretrizes nacionais variam dependendo da capacidade e práticas locais. Os profissionais dos serviços de PrEP que não se sentem seguros para tratar a infecção pelo HIV devem ser capacitados ou ter referência de serviços de HIV para encaminhar os usuários com resultados positivos no teste.

Se uma pessoa em uso da PrEP tiver um resultado positivo no teste de HIV, o tratamento pode ser começado de imediato, sem intervalo, após interromper a profilaxia.

Se uma pessoa em uso da PrEP tiver um resultado positivo no teste de HIV, o tratamento pode ser começado de imediato, sem intervalo, após interromper a profilaxia. A OMS recomenda confirmar os resultados reagentes do teste rápido repetindo o teste em uma segunda amostra (segundo o algoritmo nacional para o diagnóstico do HIV). Quando um resultado positivo demora mais que algumas horas para ser confirmado, considere fazer a transição ao tratamento de supressão completa enquanto se espera os resultados do teste confirmatório. Fazer a transição da PrEP ao tratamento do HIV sem um intervalo

evita o ressurgimento da carga viral e a transmissão secundária.

² Ver <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/>

Apenas 3% dos indivíduos que tiveram soroconversão em uso da PrEP demonstraram nos estudos resistência à TDF ou FTC (ver no apêndice as evidências para decisão) (23, 33). Porém, não se conhecem os desfechos de longo prazo nestes indivíduos com a TARV. O monitoramento contínuo da resistência medicamentosa poderia ser considerado. Esquemas de segunda linha não são, em geral, necessários para as pessoas que soroconvertem durante a PrEP.

Principais orientações sobre a eficácia da PrEP

• Efetividade

Mensagem: a PrEP é muito efetiva se for tomada conforme prescrito.

[Nos estudos clínicos, a redução do risco de contrair o HIV foi superior a 90% quando a PrEP foi tomada de forma regular. Vários projetos de demonstração importantes não observaram nova infecção pelo HIV durante o uso da PrEP (38, 39) e outros relataram casos de soroconversão associada ao uso de menos de quatro comprimidos por semana em HSH e mulheres trans (5) ou menos de seis comprimidos por semana em mulheres (40).]

• Formas de incentivar a adesão ao tratamento

Mensagem: tomar os comprimidos da PrEP diariamente é mais fácil se for associado a outro hábito cotidiano repetido todos os dias.

[Existem várias maneiras de incentivar a adesão ao tratamento. Por exemplo, associar a tomada dos comprimidos da PrEP a hábitos diários como escovar os dentes, após o jantar ou assistir a um programa diário na televisão. Outras formas de facilitar a adesão são: contar sobre a profilaxia ao parceiro ou a uma pessoa de confiança ou usar lembretes como alarmes no celular.]

Mensagem: se esquecer de tomar um comprimido, tome a dose assim que lembrar.

[O uso ocasional de dois comprimidos de TDF/FTC por dia é seguro (6, 41). Não devem ser tomados mais de dois comprimidos por dia.]

Mensagem: os comprimidos da PrEP podem ser tomados a qualquer hora do dia, com ou sem as refeições.

[A PrEP pode ser tomada com álcool, apesar de o álcool em excesso ser prejudicial à saúde e contribuir para o indivíduo esquecer de tomar os comprimidos (42).]

Mensagem: tomar a PrEP é uma escolha responsável.

[A PrEP é uma maneira responsável de proteger a si mesmo, aos parceiros sexuais e à comunidade. É importante ajudar o usuário a lidar com o fato de que nem todo mundo entenderá a decisão dele de tomar a profilaxia. Convém buscar o apoio dos amigos e de outras pessoas em uso da profilaxia.]

Mensagem: a PrEP é segura e efetiva mesmo para quem toma anticoncepcionais hormonais, hormônios sexuais ou medicamentos de venda livre.

[Não ocorre interação entre os medicamentos da PrEP e anticoncepcionais hormonais ou hormônios sexuais de modo que podem ser tomados juntos com segurança (43).]

• Ao iniciar a PrEP

Mensagem: outras medidas de prevenção do HIV devem ser tomadas nos sete dias após o início da PrEP.

[A PrEP propicia um alto grau de proteção às pessoas em uso regular dos medicamentos. É preciso tempo para atingir níveis protetores da medicação no sangue e em outros tecidos. Outras medidas de prevenção do HIV devem ser tomadas durante os sete primeiros dias (5, 6, 40, 44, 45). Entre as medidas para reduzir o risco neste período estão: adotar práticas sexuais mais seguras como evitar relações sexuais anais ou vaginais ou usar preservativos durante todas as relações anal e/ou vaginal.]

• Ao suspender a PrEP

Mensagem: a PrEP pode ser suspensa 28 dias após a última possível exposição ao HIV.

[A PrEP pode ser suspensa 28 dias após a última possível exposição ao HIV. O usuário pode considerar suspender a profilaxia se ele não tiver mais um risco substancial de contrair o HIV. Medidas para reduzir o risco: adotar práticas sexuais mais seguras como evitar relações sexuais anais ou vaginais e usar preservativos durante todo o coito anal e vaginal; realizar mudanças nos contextos de vida como parar de fazer trabalhos sexuais ou parar de usar drogas injetáveis, ou mudar-se para regiões com baixa prevalência do HIV. Para as pessoas em parcerias sorodiscordantes, o risco de transmissão do HIV é muito baixo quando o parceiro soropositivo tem supressão viral com o uso de TARV.]

- **Ausência de interação da PrEP com drogas recreativas ou álcool**

Mensagem: consumir álcool ou usar drogas recreativas como heroína e outros opioides, cocaína ou metanfetamina não reduz a efetividade da PrEP.

[As concentrações dos medicamentos da PrEP foram equivalentes nas pessoas que usaram cocaína e metanfetamina e nas que negaram o uso de estimulantes em um projeto de demonstração da PrEP (46).]

- **Ausência de proteção de IST (a não ser a infecção pelo HIV)**

Mensagem: a PrEP não previne a maioria das IST a não ser a infecção pelo HIV. O uso de preservativos nas relações sexuais confere certo grau de proteção contra várias destas infecções.

[A PrEP não previne sífilis, gonorreia, clamídia, tricomoníase ou cancroide. A profilaxia confere certo grau de proteção contra herpes em heterossexuais (47) e reduziu a incidência de úlceras genitais em HSH e infecções herpéticas em mulheres trans (48). O uso regular de preservativos confere proteção contra muitas IST, principalmente gonorreia e clamídia, transmitidas com a troca de secreções em vez do contato da pele.]

- **Ausência de efeito anticoncepcional**

Mensagem: a PrEP não previne gravidez.

[A usuária deve ser incentivada a usar um método contraceptivo a menos que queira engravidar. Os medicamentos da PrEP podem ser tomados com segurança com todos os métodos contraceptivos. Se a usuária quiser engravidar, devem ser consideradas maneiras seguras para engravidar. A profilaxia pode ser usada na gravidez e durante o aleitamento materno se ainda houver um risco substancial de contrair o HIV durante este período (49).]

Mensagem: os anticoncepcionais hormonais orais, injetáveis ou implantáveis não alteram significativamente a efetividade dos medicamentos da PrEP e os medicamentos da profilaxia não tornam os anticoncepcionais hormonais menos efetivos (50).

Principais orientações sobre a segurança da PrEP

- **Teste**

Mensagem: realize um teste de HIV antes do início da PrEP ou na reintrodução após suspender a profilaxia.

[A PrEP não é adequada para tratar a infecção pelo HIV. Realizar o teste de HIV antes do início ou na reintrodução da profilaxia é fundamental para detectar a infecção que precisa de tratamento. Se a PrEP for interrompida, deve ser realizado novo teste de HIV antes de reintroduzi-la. O uso de PrEP por indivíduos infectados pelo HIV pode levar a desenvolver resistência aos medicamentos usados na PrEP.]

- **Segurança geral**

Mensagem: a PrEP é muito segura e não produz efeitos colaterais em 90% dos usuários (19, 21, 22).

- **Efeitos colaterais secundários**

Mensagem: cerca de 10% dos indivíduos que iniciam a PrEP terão efeitos colaterais leves de curta duração.

[Os efeitos colaterais podem ser relacionados ao trato digestivo (diarreia, náusea, redução do apetite, cólicas abdominais ou flatulência). Tontura ou dor de cabeça também foram descritas. Os efeitos colaterais são em geral leves e se resolvem sem suspender a profilaxia. Caracteristicamente, os sintomas surgem nos primeiros dias ou semanas do uso da profilaxia e têm duração de alguns dias e quase sempre se resolvem em menos de um mês.]

- **Efeitos colaterais renais**

Mensagem: um percentual muito pequeno não poderá tomar a PrEP devido a problemas renais.

[A função renal é avaliada com exames de sangue realizados no início da PrEP e durante a profilaxia. É normalmente feita a dosagem da creatinina. A elevação isolada da creatinina sérica ocorre em uma a cada 200 pessoas em uso da PrEP, mas geralmente os níveis voltam ao normal ao se repetir o exame.]

- **Hepatite B e hepatite C**

Mensagem: um teste pode ser realizado para ver se o cliente tem HBV.

[Se o resultado do teste de HBV for negativo, o cliente pode se beneficiar com a vacinação contra hepatite B (51). Se o resultado for positivo, ele pode fazer outros exames de sangue para saber se poderia se beneficiar com o tratamento do HBV (52, 53). Se a pessoa em uso da PrEP tem infecção pelo HBV e suspende a profilaxia, a infecção no fígado pode se agravar. A detecção de HBsAg indica infecção atual pelo HBV, mas nem todas as pessoas com HBsAg precisam de tratamento. As indicações de tratamento podem ser avaliadas de várias formas dependendo dos exames laboratoriais disponíveis. Recomenda-se o uso de TDF para tratar o HBV (52) e, portanto, a PrEP oral com TDF pode ser benéfica às pessoas com HBV que precisam de tratamento. Os indivíduos que suspendem o tratamento para HBV têm risco de ter um rebote (rebound) clínico e da carga viral do HBV. O risco é maior para pessoas que têm fibrose hepática antes do início do tratamento (54). O rebote clínico não foi observado nos poucos dados de estudos disponíveis de indivíduos com HBV que suspenderam a profilaxia oral com TDF (55, 56).

Considerar realizar o teste para HCV em HSH e em pessoas que usam drogas injetáveis antes do início da PrEP e, posteriormente, a cada 12 meses. O teste de HCV é normalmente realizado com um ensaio sorológico para detectar anticorpos contra HCV (anti-HCV).]

- **Densidade mineral óssea**

Mensagem: uma redução discreta na densidade óssea foi observada nas pessoas em uso da PrEP com TDF.

[A PrEP está associada a uma pequena redução da densidade mineral óssea (0,5 a 1,5%) na coluna vertebral e no quadril nos seis primeiros meses. Não há progressão posterior (57, 58). Os estudos não encontraram aumento nas fraturas ósseas (57). A densidade mineral óssea se normaliza quando ao término da profilaxia (57). Os estudos da PrEP não incluíram indivíduos com história de fratura óssea patológica. As pessoas com história de fratura patológica que estiverem pretendendo tomar a profilaxia devem também considerar fazer o tratamento para baixa densidade óssea.]

- **PrEP na gravidez e durante o aleitamento materno**

Mensagem: a PrEP pode ser usada durante toda a gravidez e no aleitamento materno.

[Há maior risco de infecção pelo HIV durante a gravidez e o aleitamento materno. O risco de transmissão materno-fetal é maior se a mãe for infectada enquanto estiver grávida. Os dados de segurança disponíveis sustentam o uso da PrEP em gestantes e lactantes com risco substancial de contrair o HIV (49).]

Situações especiais

Anticoncepção hormonal

A PrEP não interfere na eficácia dos anticoncepcionais hormonais (43, 50) e os anticoncepcionais hormonais não afetam a eficácia da PrEP (59). Os medicamentos usados na profilaxia são metabolizados nos rins e os hormônios, no fígado. Não há interação medicamentosa conhecida entre TDF e FTC e os anticoncepcionais hormonais orais, injetáveis ou implantados.

Gravidez

A PrEP pode ser oferecida ou continuada durante a gravidez em mulheres com risco substancial de contrair o HIV.

Muitos casais sorodiscordantes querem engravidar e a PrEP pode ser uma estratégia para a concepção segura (60). Na região da África subsaariana, as mulheres soronegativas para o HIV continuam com alto risco de contrair o HIV durante a gravidez e o aleitamento materno (61, 62). A infecção pelo HIV adquirida durante a gravidez tem maior chance de ser transmitida ao feto (3, 63). No estudo Partners PrEP, não se verificou diferença nos desfechos da gravidez, peso da criança ao nascimento ou malformações congênitas entre pessoas em uso da PrEP e em uso de placebo em parcerias sorodiscordantes (50). TDF, combinado a outros medicamentos, é com frequência usado no tratamento do HIV. O uso de TDF no tratamento da hepatite B não foi associado a desfechos adversos na gravidez (50). Portanto, a PrEP pode ser oferecida ou continuada durante gravidez se a gestante tiver risco substancial de contrair o HIV.

Aleitamento materno

A PrEP pode ser oferecida ou continuada durante o aleitamento materno em mulheres com risco substancial de contrair o HIV.

Apesar da pouca experiência de uso da PrEP durante o aleitamento materno, existe larga experiência de uso de TDF/FTC durante o aleitamento materno em mulheres com HIV tratadas com TARV. TDF e FTC são secretadas no leite materno em concentrações muito baixas (0,3-2% dos níveis necessários para tratar a infecção pelo HIV em lactentes) (64, 65). Se uma mulher contrair HIV durante o período de aleitamento materno, o risco de transmissão para o lactante pode ser maior devido à alta carga viral logo após a soroconversão (3, 63). Portanto, a PrEP pode ser oferecida ou continuada durante o aleitamento materno.

Infecção pelo HBV

A vacinação contra hepatite B é apropriada para as pessoas com risco substancial de contrair o HBV ou o HIV (51). Justifica-se vacinar quem não tem comprovação de ter recebido a série completa da vacina contra o HBV. A profilaxia pode ser fornecida independentemente da vacinação contra o HBV estar disponível.

A infecção pelo HBV é endêmica em muitas regiões com alta transmissão do HIV. O TDF é ativo na infecção pelo HBV na mesma dose usada na PrEP. A OMS recomenda o TDF para tratar a infecção pelo HBV nos indivíduos para os quais o tratamento é indicado. Nem todas as pessoas com infecção crônica pelo HBV têm indicação para tratamento. A indicação pode ser avaliada de várias maneiras dependendo dos testes laboratoriais disponíveis.

Quando o tratamento do HBV é suspenso, ocorre em alguns casos agudização da infecção em um a três meses. Estes episódios costumam se limitar à elevação sérica da alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), podendo também ocorrer descompensação hepática (54). A agudização é controlada com a retomada do tratamento. O risco de agudização da hepatite após a suspensão do tratamento é maior nos indivíduos com fibrose hepática (54). Não foram observados casos de agudização em dois estudos da PrEP com participantes com HBV (estudos iPrEx e da África Ocidental) (55, 56). Estes estudos incluíram apenas participantes com testes de função hepática (ou seja, níveis de AST ou ALT) normais (55) ou próximos do normal (menos de duas vezes o limite superior do normal) e sem sinais clínicos de cirrose hepática (56). Portanto, considere uma avaliação mais aprofundada nos indivíduos com HBV que estão considerando tomar a PrEP.

Conduta de PEP na exposição recente ao HIV

Oferecer PEP às pessoas expostas ao HIV nas 72 horas precedentes. Esta profilaxia deve ser oferecida o quanto antes após a exposição. A OMS recomenda um esquema de PEP com TDF/3TC (ou FTC), preferencialmente combinados a um inibidor de protease com potencializador, a ser administrado por 28 dias. Ao término deste período, a PrEP pode ser iniciada de imediato, sem intervalo, se o teste de HIV continuar negativo e houver risco substancial de contrair o HIV (9). Para as pessoas com potencial exposição contínua ao HIV, não deve haver intervalo entre o fim da PEP e o início da PrEP.

ORIENTAÇÃO DA OMS PARA A PEP³

TDF + 3TC (ou FTC) é o esquema de base preferencial recomendado para PEP ao HIV em adultos e adolescentes (*recomendação forte, baixa qualidade das evidências*).

Lopinavir/ritonavir (LPV/r) ou atazanavir/ritonavir (ATV/r) é o terceiro medicamento preferencial recomendado na PEP ao HIV em adultos e adolescentes (*recomendação condicional, qualidade das evidências muito baixa*).

Se estiver disponível, raltegravir (RAL), darunavir/ritonavir (DRV/r) ou efavirenz (EFV) podem ser opções alternativas.

Sinais e sintomas da infecção aguda pelo HIV

A infecção aguda pelo HIV é, em geral, sintomática, cursando com um quadro de febre, dor de garganta, mialgia, linfadenopatia, feridas orais, dor de cabeça e erupção de pele. Os sinais e os sintomas não são específicos e a maioria das pessoas com uma síndrome viral aguda tem infecção por outros agentes que não o HIV (5, 33). No entanto, se a síndrome aguda viral ocorrer em uma pessoa que refere relações sexuais sem uso de preservativos nos últimos 14 dias, deve-se suspeitar de infecção aguda pelo HIV. Iniciar a PrEP com quadro de infecção aguda implica em risco de resistência medicamentosa, mesmo se a soroconversão for detectada quatro semanas após o início da profilaxia (23).

³Fonte: Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: recommendations for a public health approach: suplemento de dezembro de 2014 à publicação Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection de 2013. Genebra: OMS; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/145719/1/9789241508193_eng.pdf?ua=1&ua=1).

O diagnóstico e a conduta ideais de um caso suspeito de infecção aguda pelo HIV dependem dos recursos disponíveis. Os benefícios da PrEP em prevenir a infecção pelo HIV normalmente superam os riscos de resistência medicamentosa porque: (i) a maioria dos casos suspeitos de infecção aguda pelo HIV não é confirmada como sendo causada por este vírus e (ii) a PrEP é muito efetiva em prevenir a infecção pelo HIV, que em caso contrário requer tratamento por toda a vida e está associada a um risco anual de falha virológica e resistência medicamentosa (33, 66). Realizar testagem para infecção pelo HIV no início da PrEP, com o uso de testes de terceira geração comumente disponíveis no ponto de atendimento é suficiente para propiciar mais benefícios em relação aos riscos. Se houver recursos, considere realizar o teste de amplificação do ácido nucleico nas pessoas com um quadro clínico de infecção aguda pelo HIV (9). Outra opção para os casos suspeitos é retardar o início da PrEP e repetir o teste de anticorpos anti-HIV em quatro semanas, que é um intervalo de tempo suficiente para detectar a soroconversão com os testes de terceira geração normalmente disponíveis.

Reduzir ao mínimo o estigma da PrEP

As pessoas podem ter de lidar com situações de estigma, pelo fato de usarem a PrEP, caso seja de conhecimento geral. Elas muitas vezes já são julgadas ou excluídas por suas práticas sexuais, orientação sexual, parcerias com soropositivos para o HIV, uso de medicamentos ou idade. O estigma pode ser ainda maior se a profilaxia for erroneamente vista como uma evidência de um comportamento irresponsável ou como um tratamento para o HIV. O estigma pode interferir para a adoção e a adesão dos indivíduos que mais poderiam se beneficiar com a profilaxia.

Mostrar à comunidade que a PrEP é uma escolha responsável para proteger ambos parceiros e contribui para aumentar a repercussão da profilaxia e prevenir a infecção.

Mostrar à comunidade que a PrEP é uma escolha responsável para proteger o usuário e seus parceiros sexuais e/ou parceiros que usam drogas contribui para aumentar a repercussão da profilaxia e reduzir os gastos com saúde ao prevenir a infecção pelo HIV.

Esclarecer a comunidade também ajuda as pessoas a perceber a diferença entre profilaxia e tratamento.

O trabalho dos comitês consultivos e a cooperação entre os serviços de saúde e programas de apoio social na comunidade devem ser usados para que a PrEP seja divulgada com respeito, ajudando as pessoas a reconhecer o próprio risco de contrair o HIV sem constrangimento e incentivando o uso da profilaxia e de outros métodos de proteção conforme necessário. Os profissionais dos serviços de saúde devem receber capacitação para poderem prestar assistência centrada no usuário respeitando a diversidade cultural.

Lacunas no conhecimento clínico sobre a PrEP

Existe ainda pouca experiência em prover a PrEP fora de projetos de pesquisa e de demonstração em contextos de média e baixa renda, com muitas lacunas no conhecimento relacionado à implementação da profilaxia. São necessárias pesquisas de implementação da profilaxia nos diferentes segmentos populacionais, como adolescentes e pessoas trans, e em contextos clínicos variados. As pesquisas devem abranger as seguintes áreas:

Criação de demanda e maior conscientização sobre a PrEP. Pesquisas devem ser realizadas para encontrar os melhores meios para atrair os segmentos populacionais que mais poderiam se beneficiar com a profilaxia, sobretudo adolescentes, adultos jovens, homens e mulheres trans e profissionais do sexo.

Aspectos relacionados à prestação de serviços. Devem ser consideradas variações quanto à frequência de consultas, prestadores de atendimento e um conjunto de serviços específicos para os diferentes segmentos populacionais.

Aspectos relacionados às populações trans. O conhecimento atual indica que não há interação medicamentosa importante entre os medicamentos da PrEP e a terapia hormonal. Porém, existem poucos estudos e projetos de demonstração em homens e mulheres trans, que tragam informações sobre a oferta da PrEP de forma aceitável e efetiva.

Aspectos relacionados às pessoas que usam ou injetam drogas. A OMS recomenda prestar um conjunto de serviços de HIV efetivos às pessoas que usam drogas injetáveis incluindo estratégias de redução de danos (como terapia de substituição de opioides e programas de distribuição de seringas e agulhas). Porém, as pessoas que usam ou injetam drogas não devem ser excluídas dos serviços de PrEP se tiverem risco substancial de contrair o HIV. É preciso explorar maneiras aceitáveis de incluir as pessoas que usam drogas e prover a PrEP como parte de serviços completos para atender as necessidades sociais e outras necessidades de saúde deste segmento da população.

Segurança para a função renal. Não se conhece o grau de monitoramento da função renal necessário para o uso seguro da PrEP. A segurança do esquema de TDF/FTC da PrEP para não comprometer a função renal em pessoas com diabetes mellitus e hipertensão sistêmica não controlada ainda não foi avaliada.

Escolha dos medicamentos da PrEP. Ainda que 3TC seja equivalente à FTC no tratamento do HIV (67), o uso de 3TC na PrEP ainda não foi investigado em estudos clínicos, exceto em um estudo de fase I (51). Os serviços clínicos que fornecem o esquema de TDF/3TC na PrEP podem dar informações úteis.

Outras formulações de PrEP. Outras formulações e modos de administração (por exemplo, injetável de ação prolongada, anel vaginal) estão atualmente sendo avaliados.

PrEP sob demanda. Os dados comparando esquemas de PrEP diária e episódica são escassos porque os estudos incluem amostras com tamanhos diferentes e populações diversas. Demonstrou-se que a profilaxia sob demanda é muito efetiva e aceita entre HSH em contextos de alta renda. Porém, a efetividade da PrEP episódica entre homens e mulheres heterossexuais ainda não foi avaliada.

Uso da PrEP em pessoas coinfectados pelo HBV. Apesar de não ter sido descrito nos estudos clínicos o casos de rebound do HBV após a suspensão do esquema de TDF/FTC da PrEP em pessoas com infecção atual pelos HBV, a maioria dos estudos realizados não incluiu a participação deste segmento.

Uso da PrEP na gravidez e no aleitamento materno. Apesar de os dados disponíveis reforçarem a confiança na segurança da PrEP na gravidez e no aleitamento materno, deve ser priorizado o monitoramento dos desfechos maternos e infantis com o uso da PrEP na gravidez e no aleitamento materno.

Vigilância da resistência do HIV aos antirretrovirais e concentração dos medicamentos em pessoas em uso da PrEP que contraem o HIV. As pesquisas nesta área podem contribuir para determinar as causas e as consequências da falha da PrEP e assegurar que o insucesso da profilaxia continue a ser um evento raro ao se passar da pesquisa à prática clínica.

Uso da PrEP em adolescentes. Existem poucos dados de pesquisas clínicas ou de implementação sobre o uso da PrEP em adolescentes. Como a adesão ao tratamento é um importante preditor da efetividade da PrEP, é preciso investigar mais modelos para melhorar a adesão à profilaxia entre adolescentes.

Impacto da PrEP no desempenho do teste de HIV. Não se conhece o potencial dos antirretrovirais, inclusive TDF/FTC, de interferir em alguns testes e causar retardo na detecção de infecção pelo HIV. É necessário ainda avaliar como os medicamentos da PrEP podem interferir em certos tipos de testes do HIV, inclusive no teste oral rápido e nos exames de sangue.

Leituras complementares

WHO guidelines for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2016 <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246114/1/9789241549691-eng.pdf?ua=1>

WHO guidelines for the treatment of *Chlamydia trachomatis*. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2016 <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246165/1/9789241549714-eng.pdf?ua=1>

WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2016 <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/249572/1/9789241549806-eng.pdf?ua=1>

Ensuring human rights in the provision of contraceptive information and services, Guidance and recommendations. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2014 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/102539/1/9789241506748_eng.pdf?ua=1

Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2016 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1

Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2015 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf

Referências

1. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(6):493-505.
2. Baeten J, Heffron R, Kidoguchi L, Mugo N, Katabira E, Bukusi E, et al., editors. Near elimination of HIV transmission in a demonstration project of PrEP and ART. Presented at: CROI February 23 to 26, 2015; 2015; Seattle, WA 2015.
3. Humphrey JH, Marinda E, Mutasa K, Moulton LH, Iliff PJ, Ntozini R, et al. Mother to child transmission of HIV among Zimbabwean women who seroconverted postnatally: prospective cohort study. *BMJ*. 2010;341:c6580.
4. Smith DK, Herbst JH, Zhang X, Rose CE. Condom effectiveness for HIV prevention by consistency of use among men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68(3):337-44.
5. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, Liu A, Amico KR, Mehrotra M, et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014;14(9):820-9.
6. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2237-46.
7. 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*. 2015.
8. Grant RM, Glidden DV. HIV moments and pre-exposure prophylaxis. *Lancet*. 2016;387(10027):1507-8.
9. Grant RM, Smith DK. Integrating Antiretroviral Strategies for Human Immunodeficiency Virus Prevention: Post- and Pre-Exposure Prophylaxis and Early Treatment. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(4):ofv126.
10. Mugwanya K, Heffron R, Wyatt C, Mugo N, Celum C, Kiarie J, et al., editors. Optimizing the frequency of kidney safety monitoring in HIV-uninfected persons using daily oral tenofovir disoproxil fumarate pre-exposure prophylaxis. Presented at: AIDS 2016; 2016; Durban, South Africa.
11. Gandhi M, Glidden DV, Liu A, Anderson PL, Horng H, Defechereuz P, et al. Strong Correlation Between Concentrations of Tenofovir (TFV) Emtricitabine (FTC) in Hair and TFV Diphosphate and FTC Triphosphate in Dried Blood Spots in the iPrEx Open Label Extension: Implications for Pre-exposure Prophylaxis Adherence Monitoring. *J Infect Dis*. 2015.
12. Solomon MM, Lama JR, Glidden DV, 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*. 2014;28(6):851-9.
13. Mugwanya KK, Wyatt C, Celum C, Donnell D, Kiarie J, Ronald A, et al. Reversibility of Glomerular Renal Function Decline in HIV-Uninfected Men and Women Discontinuing Emtricitabine-Tenofovir Disoproxil Fumarate Pre-Exposure Prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;71(4):374-80.
14. Mandala J, Nanda K, Wang M, De Baetselier I, Deese J, Lombaard J, et al. Liver and renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in combination with emtricitabine among African women in a pre-exposure prophylaxis trial. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15(1):77.
15. Yacoub R, Nadkarni GN, Weikum D, Konstantinidis I, Boueilh A, Grant RM, et al. Elevations in Serum Creatinine With Tenofovir-Based HIV Pre-Exposure Prophylaxis: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;71(4):e115-8.
16. Pierrat A, Gravier E, Saunders C, Caira MV, Ait-Djafer Z, Legras B, et al. Predicting GFR in children and adults: a comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz, and modification of diet in renal disease formulas. *Kidney Int*. 2003;64(4):1425-36.
17. Bishop BM. Pharmacotherapy Considerations in the Management of Transgender Patients: A Brief Review. *Pharmacotherapy*. 2015;35(12):1130-9.
18. Leach C, Bishop B. Pharmacotherapy Considerations in the Management of Transgender Patients: An Alternative Viewpoint. *Pharmacotherapy*. 2016;36(4):e28-9.
19. 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. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(27):2587-99.
20. Deutsch MB, Glidden DV, Sevelius J, Keatley J, McMahan V, Guanira J, et al. HIV pre-exposure prophylaxis in transgender women: a subgroup analysis of the iPrEx trial. *Lancet HIV*. 2015;2(12):e512-9.

21. 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.
22. 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*. 2012;367(5):423-34.
23. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, Baggaley R, O'Reilly K R, Koechlin FM, et al. Effectiveness and safety of oral HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) for all populations: A systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2016.
24. Baeten JM, Donnell D, Mugo NR, Ndase P, Thomas KK, Campbell JD, et al. Single-agent tenofovir versus combination emtricitabine plus tenofovir for pre-exposure prophylaxis for HIV-1 acquisition: an update of data from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(11):1055-64.
25. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9883):2083-90.
26. Lehman DA, Baeten JM, McCoy CO, Weis JF, Peterson D, Mbara G, et al. Risk of Drug Resistance Among Persons Acquiring HIV Within a Randomized Clinical Trial of Single- or Dual-Agent Preexposure Prophylaxis. *J Infect Dis*. 2015;211(8):1211-8.
27. Grohskopf LA, Chillag KL, Gvetadze R, Liu AY, Thompson M, Mayer KH, et al. Randomized trial of clinical safety of daily oral tenofovir disoproxil fumarate among HIV-uninfected men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64(1):79-86.
28. Fox J, Brady M, Alexander H, Davies O, Robinson N, Pace M, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate Fails to Prevent HIV Acquisition or the Establishment of a Viral Reservoir: Two Case Reports. *Infect Dis Ther*. 2016.
29. Cremin I, Morales F, Jewell BL, O'Reilly KR, Hallett TB. Seasonal PrEP for partners of migrant miners in southern Mozambique: a highly focused PrEP intervention. *J Int AIDS Soc*. 2015;18(4 Suppl 3):19946.
30. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, Liu A, Amico KR, Mehrotra M, et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(9):820-9.
31. WHO position paper on hepatitis A vaccines. Geneva: Organização Mundial da Saúde; 2012 http://www.who.int/wer/2012/wer8728_29.pdf?ua=1.
32. Liu AY, Cohen SE, Vittinghoff E, Anderson PL, Doblecki-Lewis S, Bacon O, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Infection Integrated With Municipal- and Community-Based Sexual Health Services. *JAMA Intern Med*. 2015:1-11.
33. Grant R, Fonner V, Rodolph M, Liegler T, Glidden D, Baggaley R, editors. Benefits of pre-exposure prophylaxis relative to drug resistance risk. Presented at: AIDS 2016; 2016; Durban, South Africa.
34. Johnson C, Baggaley R, Forsythe S, van Rooyen H, Ford N, Napierala Mavedzenge S, et al. Realizing the potential for HIV self-testing. *AIDS Behav*. 2014;18 Suppl 4:S391-5.
35. Wong V, Johnson C, Cowan E, Rosenthal M, Peeling R, Miralles M, et al. HIV self-testing in resource-limited settings: regulatory and policy considerations. *AIDS Behav*. 2014;18 Suppl 4:S415-21.
36. Anderson PL, Glidden DV, Liu A, Buchbinder S, Lama JR, Guanira JV, et al. Emtricitabine-Tenofovir Concentrations and Pre-Exposure Prophylaxis Efficacy in Men Who Have Sex with Men. *Sci Transl Med*. 2012;4(151):151ra25.
37. Donnell D, Baeten JM, Bumpus NN, Brantley J, Bangsberg DR, Haberer JE, et al. HIV Protective Efficacy and Correlates of Tenofovir Blood Concentrations in a Clinical Trial of PrEP for HIV Prevention. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014.
38. Marcus JL, Hurley LB, Hare CB, Nguyen DP, Phengrasamy T, Silverberg MJ, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Prevention in a Large Integrated Health Care System: Adherence, Renal Safety, and Discontinuation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;73(5):540-6.
39. Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T, Blechinger D, Nguyen DP, Follansbee S, et al. No New HIV Infections With Increasing Use of HIV Preexposure Prophylaxis in a Clinical Practice Setting. *Clin Infect Dis*. 2015;61(10):1601-3.
40. Grant RM, Liegler T, Defechereux P, Kashuba AD, Taylor D, Abdel-Mohsen M, et al. Drug resistance and plasma viral RNA level after ineffective use of oral pre-exposure prophylaxis in women. *AIDS*. 2015;29(3):331-7.
41. Barditch-Crovo P, Deeks SG, Collier A, Safrin S, Coakley DF, Miller M, et al. Phase I/II trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001;45(10):2733-9.

42. Van der Elst EM, Mbogua J, Operario D, Mutua G, Kuo C, Mugo P, et al. High acceptability of HIV pre-exposure prophylaxis but challenges in adherence and use: qualitative insights from a phase I trial of intermittent and daily PrEP in at-risk populations in Kenya. *AIDS Behav.* 2013;17(6):2162-72.
43. Nanda K, Stuart GS, Robinson J, Gray AL, Tepper NK, Gaffield ME. Drug interactions between hormonal contraceptives and antiretrovirals. *AIDS.* 2017;31(7):917-52.
44. Seifert SM, Glidden DV, Meditz AL, Castillo-Mancilla JR, Gardner EM, Predhomme JA, et al. Dose response for starting and stopping HIV preexposure prophylaxis for men who have sex with men. *Clin Infect Dis.* 2015;60(5):804-10.
45. Cottrell M, Yang K, Prince H, Sykes C, White N, Malone S, et al. A Translational Pharmacology Approach to Predicting HIV Pre-Exposure Prophylaxis Outcomes in Men and Women Using Tenofovir Disoproxil Fumarate ± Emtricitabine. *J Infect Dis.* 2016.
46. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, Liu A, Amico KR, Mehrotra M, et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014.
47. Celum C, Morrow RA, Donnell D, Hong T, Hendrix CW, Thomas KK, et al. Daily oral tenofovir and emtricitabine-tenofovir preexposure prophylaxis reduces herpes simplex virus type 2 acquisition among heterosexual HIV-1-uninfected men and women: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;161(1):11-9.
48. Marcus JL, Glidden DV, McMahan V, Lama JR, Mayer KH, Liu AY, et al. Daily oral emtricitabine/tenofovir preexposure prophylaxis and herpes simplex virus type 2 among men who have sex with men. *PLoS One.* 2014;9(3):e91513.
49. Mofenson LM, Baggaley RC, Mameletzis I. Tenofovir disoproxil fumarate safety for women and their infants during pregnancy and breastfeeding. *AIDS.* 2017;31(2):213-32.
50. Mugo NR, Hong T, Celum C, Donnell D, Bukusi EA, John-Stewart G, et al. Pregnancy incidence and outcomes among women receiving preexposure prophylaxis for HIV prevention: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(4):362-71.
51. Mancuzo, A.V. Avaliação da Profilaxia Oral Pré-Exposição em homens que fazem sexo com homens: estudo clínico de fase 1 (Evaluation of oral pre-exposure prophylaxis in a cohort of MSM: a phase 1 clinical trial). MSc Dissertation, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Brazil. 2017.
52. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: Organização Mundial da Saúde; 2015 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf
53. Guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: Organização Mundial da Saúde; 2017 <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254621/1/9789241549981-eng.pdf?ua=1>.
54. Mondou E, Sorbel J, Anderson J, Mommeja-Marin H, Rigney A, Rousseau F. Posttreatment exacerbation of hepatitis B virus (HBV) infection in long-term HBV trials of emtricitabine. *Clin Infect Dis.* 2005;41(5):e45-7.
55. Peterson L, Taylor D, Roddy R, Belai G, Phillips P, Nanda K, et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women: a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *PLoS Clin Trials.* 2007;2(5):e27.
56. Solomon MM, Schechter M, Liu AY, McMahan VM, Guanira JV, Hance RJ, et al. The safety of tenofovir-emtricitabine for HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) in individuals with active hepatitis B. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015.
57. Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, Liu A, McMahan V, Gonzales P, et al. Effects of Emtricitabine/Tenofovir on Bone Mineral Density in HIV-Negative Persons in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2015;61(4):572-80.
58. Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, Irvin R, Mulligan K, Mayer K, et al. Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco. *PLoS one.* 2011;6(8):e23688.
59. Murnane PM, Celum C, Mugo N, Campbell JD, Donnell D, Bukusi E, et al. Efficacy of preexposure prophylaxis for HIV-1 prevention among high-risk heterosexuals: subgroup analyses from a randomized trial. *AIDS.* 2013;27(13):2155-60.
60. Vernazza PL, Graf I, Sonnenberg-Schwan U, Geit M, Meurer A. Preexposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child. *AIDS.* 2011;25(16):2005-8.
61. Drake AL, Wagner A, Richardson B, John-Stewart G. Incident HIV during pregnancy and postpartum and risk of mother-to-child HIV transmission: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014;11(2):e1001608.
62. Mugo NR, Heffron R, Donnell D, Wald A, Were EO, Rees H, et al. Increased risk of HIV-1 transmission in pregnancy: a prospective study among African HIV-1-serodiscordant couples. *AIDS.* 2011;25(15):1887-95.
63. Singh, editor HIV seroconversion during pregnancy and mother-to-child HIV transmission: data from the enhanced perinatal surveillance projects, United States, 2005–2010. Apresentado em: CROI; 2013; Atlanta, GA.

64. Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, Ekouevi DK, Urien S, Arrive E, et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(3):1315-7.
65. Mugwanya KK, Hendrix CW, Mugo NR, Marzinke M, Katabira ET, Ngure K, et al. Pre-exposure Prophylaxis Use by Breastfeeding HIV-Uninfected Women: A Prospective Short-Term Study of Antiretroviral Excretion in Breast Milk and Infant Absorption. *PLoS Med.* 2016;13(9):e1002132.
66. Abbas UL, Glaubius R, Mubayi A, Hood G, Mellors JW. Antiretroviral therapy and pre-exposure prophylaxis: combined impact on HIV transmission and drug resistance in South Africa. *J Infect Dis.* 2013;208(2):224-34.
67. Ford N, Shubber Z, Hill A, Vitoria M, Doherty M, Mills EJ, et al. Comparative efficacy of Lamivudine and emtricitabine: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One.* 2013;8(11):e79981.

**Para mais informações,
entre em contato com:**

Organização Pan-Americana da Saúde
525 Twenty-third Street, N.W., Washington, D.C.
20037, Estados Unidos de América

www.paho.org/vih