

Segurança e eficácia da Profilaxia de Pré-Exposição (PrEP) ao HIV: uma *overview* de revisões sistemáticas

Safety and efficacy of HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP): an *overview* of systematic reviews

Seguridad y eficacia de la profilaxis previa a la exposición al VIH (PrEP): una descripción general de las revisiones sistemáticas

Recebido: 18/04/2022 | Revisado: 01/05/2022 | Aceito: 06/05/2022 | Publicado: 10/05/2022

Luís Eduardo Oliveira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0333-2361>
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
E-mail: oliveiraluisseduardo@gmail.com

Jadon Araújo Macêdo Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4759-549X>
Universidade Federal da Paraíba, Brasil
E-mail: jadonmacedo@gmail.com

Ywkiane Lopes de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0326-9841>
Universidade Federal da Paraíba, Brasil
E-mail: ywkiane1@gmail.com

Igor Gabriel da Silva Ramalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4233-9155>
Universidade Federal da Paraíba, Brasil
E-mail: igorgabriel0809@gmail.com

Adriano Francisco Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2038-1894>
Universidade Federal da Paraíba, Brasil
E-mail: adrianofalves@gmail.com

Resumo

O presente trabalho realizou um levantamento do perfil de segurança e eficácia da Profilaxia de Pré-Exposição (PrEP) ao HIV, por meio de uma *overview* de revisões sistemáticas. A pesquisa bibliográfica foi realizada com dados publicados até 10 de setembro de 2021, nas bases de dados PubMed, Scopus Elsevier, SciELO e Cochrane, conforme as recomendações PRISMA e Cochrane. Após as etapas de identificação, triagem e elegibilidade, realizadas por dois revisores independentes, seis artigos cumpriram os requisitos e foram incluídos na síntese final. Os dados demonstraram que todos os regimes de PrEP reduziram significativamente o risco de aquisição de HIV em comparação com o placebo e não usuários de PrEP, com eficácia dependente do perfil de adesão, chegando a 96% de redução do risco de infecção. Os eventos adversos foram semelhantes entre os grupos PrEP e placebo/não PrEP. Os casos de infecção por HIV resistente a medicamentos ocorreram entre usuários da PrEP que iniciaram a terapia quando estavam com infecção aguda, mas a incidência de adquirir HIV resistente a medicamentos durante o uso da PrEP foi baixa. Ademais, não houve associação entre o uso de PrEP e mudanças no comportamento sexual de risco. Dessa forma, é possível concluir que essa terapia apresentou um bom perfil de segurança e eficácia, assim, o fomento de ações que contribuam para sua expansão enquanto política pública de promoção à saúde, poderá reduzir o número de novas infecções por HIV e melhorar a qualidade de vida de indivíduos com alto risco de aquisição desse vírus.

Palavras-chave: HIV; Profilaxia de pré-exposição (PrEP); Ensino em saúde.

Abstract

The present study carried out a survey of the safety and efficacy profile of HIV Pre-Exposure Prophylaxis, through an overview of systematic reviews. The bibliographic search was carried out with data published until September 10, 2021, in PubMed, Scopus Elsevier, SciELO and Cochrane databases, according to the PRISMA and Cochrane recommendations. After the identification, screening and eligibility steps, performed by two independent reviewers, six articles met the requirements and were included in the final synthesis. Data demonstrated that all PrEP regimens significantly reduced the risk of acquiring HIV compared to placebo and non-PrEP users, with efficacy dependent on adherence profile, reaching a 96% reduction in infection risk. Adverse events were similar between the PrEP and placebo/non-PrEP groups. Cases of drug-resistant HIV infection occurred among PrEP users who started therapy when they were acutely infected, but the incidence of acquiring drug-resistant HIV while using PrEP was low. Furthermore, there was no association between PrEP use and changes in risky sexual behavior. Thus, it is possible to conclude that this therapy presented a good safety and efficacy profile, thus, the promotion of actions that contribute

to its expansion as a public health promotion policy, can reduce the number of new HIV infections and improve the quality of life of individuals at high risk of acquiring this virus.

Keywords: HIV; Pre-exposure prophylaxis (PrEP); Health teaching.

Resumen

El presente estudio llevó a cabo una encuesta sobre el perfil de seguridad y eficacia de la profilaxis previa a la exposición al VIH, a través de una descripción general de las revisiones sistemáticas. La búsqueda bibliográfica se realizó con datos publicados hasta el 10 de septiembre de 2021, en las bases de datos PubMed, Scopus Elsevier, SciELO y Cochrane, según las recomendaciones PRISMA y Cochrane. Después de las etapas de identificación, selección y elegibilidad, realizadas por dos revisores independientes, seis artículos cumplieron con los requisitos y fueron incluidos en la síntesis final. Los datos demostraron que todos los regímenes de PrEP redujeron significativamente el riesgo de contraer el VIH en comparación con los usuarios de placebo y los que no usan PrEP, con una eficacia que depende del perfil de adherencia, alcanzando una reducción del 96 % en el riesgo de infección. Los eventos adversos fueron similares entre los grupos de PrEP y placebo/sin PrEP. Se produjeron casos de infección por VIH resistente a los medicamentos entre los usuarios de la PrEP que comenzaron la terapia cuando tenían una infección aguda, pero la incidencia de contraer el VIH resistente a los medicamentos mientras usaban la PrEP fue baja. Además, no hubo asociación entre el uso de PrEP y cambios en el comportamiento sexual de riesgo. Así, es posible concluir que esta terapia presentó un buen perfil de seguridad y eficacia, por lo que la promoción de acciones que contribuyan a su expansión como política de promoción de la salud pública, puede reducir el número de nuevas infecciones por el VIH y mejorar la calidad de vida de las personas con alto riesgo de adquirir este virus.

Palavras clave: VIH; Profilaxis previa a la exposición; Enseñanza en salud.

1. Introdução

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids) representam um dos mais sérios problemas de saúde pública mundial. Desde sua descoberta na década de 1980, a epidemia de HIV/aids já infectou mais de 79 milhões de pessoas em todo mundo, ocasionado a morte de mais de 40 milhões de homens, mulheres e crianças (Redmond & McNamara, 2015; Unaid, 2021).

A infecção pelo HIV atinge as células que possuem o receptor CD4, causando uma depleção, principalmente, dos linfócitos T CD4⁺, levando a supressão do sistema imune e tornando os indivíduos propensos ao desenvolvimento de infecções oportunistas como tuberculose, pneumonia, candidíase disseminada, herpes e alguns tipos de neoplasias. A transmissão do vírus pode ocorrer por contanto sexual, parenteral e vertical, dessa forma, o HIV/aids se insere no grupo das Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) (Sun *et al.*, 2015; Melo *et al.*, 2017; Brasil, 2018a).

No Brasil, o diagnóstico é orientado pelo Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV, atualmente em sua 4ª Edição (2018), o qual apresenta algoritmos que auxiliam no diagnóstico seguro da infecção pelo vírus. O país também se destaca por ser pioneiro na oferta de tratamento antirretroviral, atualmente orientado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV (2018), sendo todos os serviços e tecnologias disponibilizados gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (Brasil, 2013; Brasil, 2018a; Brasil, 2018b).

Apesar dessa oferta e da realização de ações de prevenção, o número de casos de HIV/aids ainda permanece elevado. Em 2019, foram diagnosticadas cerca de 42 mil novas infecções por HIV e mais de 37 mil casos de Aids no Brasil (Brasil, 2020). No intuito de alcançar populações estratégicas, o Ministério da Saúde lançou uma nova metodologia denominada “Prevenção Combinada do HIV”, composta por intervenções biomédicas, comportamentais e estruturais que permitem avaliar necessidades individuais e a transmissão do vírus em grupos específicos (Brasil, 2017a).

Nesse contexto, a Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) ao HIV, que compõe as estratégias de prevenção combinada, consiste no uso de antirretrovirais em indivíduos que não estão infectados pelo HIV, mas que possuem um risco elevado de serem expostos ao vírus, constituindo uma importante ferramenta para diminuir os riscos de infecção. O esquema de antirretrovirais recomendado inclui doses fixas de Fumarato de Tenofovir Desopoxila (300 mg) e Emtricitabina (200 mg), cuja formulação consiste em um comprimido composto, utilizado uma vez ao dia de forma oral (Fonner *et al.*, 2016; McCormack *et al.*, 2016; Brasil, 2017b).

A PrEP foi incorporada ao SUS por meio da Portaria nº 21, de 25 de maio de 2017, após avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), sendo direcionada a populações chaves e prioritárias constituídas por homens que fazem sexo com homens (HSH), gays, pessoas transexuais, transgêneros, travestis, profissionais do sexo e casais sorodiferentes (Brasil, 2017b).

As Revisões Sistemáticas (RS) consistem em um método científico responsável por identificar, avaliar e sintetizar evidências baseadas em pesquisas oriundas de estudos primários e apresentá-las em um formato acessível. Com a publicação de inúmeras revisões sobre um determinado tema, se faz necessário a existência de uma compilação desses estudos em um único documento, denominado de *overview* de revisões sistemáticas. Esse método é utilizado para sintetizar diversas revisões sistemáticas, abordando um conjunto de intervenções, resultados ou condições relacionadas (Higgins & Green, 2011; Galvão & Pereira, 2014). Nesse sentido, o presente estudo teve o objetivo de determinar, a partir de uma *overview*, o perfil de segurança e eficácia da Profilaxia de Pré- Exposição (PrEP) ao HIV.

2. Metodologia

- **Estratégia de busca:**

A pesquisa foi iniciada com um levantamento bibliográfico de trabalhos publicados nas plataformas de dados *National Library of Medicine* (NIH/PUBMED), *Scopus Elsevier*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Cochrane*, no qual foram utilizados os descritores do tipo *Medical Subject Headings* (MeSH): HIV, *Pre-Exposure Prophylaxis e Effectiveness*, associados aos operadores booleanos AND, OR e NOT, afim de obter trabalhos que avaliassem o perfil de segurança e eficácia da Profilaxia de Pré-Exposição ao HIV. A Tabela 1 apresenta as estratégias de buscas utilizadas em cada uma das bases de dados e suas respectivas datas de pesquisa, número de estudos encontrados e número de artigos selecionados para a síntese final de dados.

Tabela 1. Descrição da estratégia de busca adotada.

Base de dados:	Estratégia de busca:	Data de busca:	Resultados:	Selecionados:
PUBMED	((HIV AND (Pre-Exposure Prophylaxis)) AND (EFFECTIVENESS) Filters: Systematic Review ("hiv"[MeSH Terms] OR "hiv"[All Fields]) AND ("pre exposure prophylaxis"[MeSH Terms] OR ("pre exposure"[All Fields] AND "prophylaxis"[All Fields]) OR "pre exposure prophylaxis"[All Fields] OR ("pre"[All Fields] AND "exposure"[All Fields] AND "prophylaxis"[All Fields]) OR "pre exposure prophylaxis"[All Fields]) AND ("effect"[All Fields] OR "effecting"[All Fields] OR "effective"[All Fields] OR "effectively"[All Fields] OR "effectiveness"[All Fields] OR "effectivenesses"[All Fields] OR "effectives"[All Fields] OR "effectivities"[All Fields] OR "effectivity"[All Fields] OR "effects"[All Fields])) AND (systematicreview[Filter]))	10/09/2021	53	4
SCOPUS	TITLE-ABS-KEY(TITLE-ABS-KEY(HIV) AND TITLE-ABS-KEY ("Pre-exposure prophylaxis" OR "PrEP") AND TITLE-ABS-KEY ("Effectiveness" OR "effective") AND TITLE-ABS-KEY ("systematic review" OR meta- analysis))	10/09/2021	128	1
SCIELO	(HIV) OR (pre-exposure prophylaxis) AND (effectiveness) AND network:org AND - network:rve	10/09/2021	8	0
COCHRANE	(HIV) OR (PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS) AND (effectiveness)	10/09/2021	1	1

Fonte: Autores (2022).

- **Crítérios de seleção:**

A busca resultou em 190 estudos e publicações que foram avaliadas por dois revisores independentes, os quais sucederam a seleção prévia, entre os dias 10 de setembro de 2021 e 10 de outubro de 2021, a partir da leitura de títulos e resumos. Esse processo foi realizado com auxílio da ferramenta de leitura colaborativa *Rayyan – Intelligent Systematic Review*, com valor de $k = 0,93$, representando uma concordância perfeita e resultou em 56 artigos incluídos. Posteriormente, foi realizada a etapa de elegibilidade, por meio da leitura na íntegra dos artigos, utilizando os critérios de inclusão e exclusão descritos na Tabela 2. Após todas as etapas de seleção, incluindo a avaliação de metodologias e objetivos, 6 estudos foram incluídos na síntese final dos dados.

Tabela 2. Critérios de inclusão e exclusão dos estudos.

Critérios para Inclusão:	Critérios para Exclusão:
Artigos publicados em inglês, português e espanhol;	Estudos primários (Relato de caso; Estudo de casos; Casos-controles; Estudo de coorte; Ensaio clínico controlado randomizado);
Estudos que avaliaram adesão, segurança e eficácia da Profilaxia de Pré-Exposição (PrEP) ao HIV;	Anais publicados em congressos;
Estudos realizados com humanos;	Estudos realizados em animais;
Artigos cujos textos estejam disponíveis por completo;	Uso de antirretrovirais para outras finalidades;

Fonte: Autores (2022).

- **Avaliação da qualidade metodológica dos artigos incluídos na síntese qualitativa:**

A avaliação da qualidade foi realizada por meio do checklist internacional *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2), um instrumento originalmente desenvolvido no ano de 2007, sendo composto por dez domínios que geravam um score numérico representativo do grau de qualidade da revisão. No ano de 2017, o instrumento passou por modificações, mantendo os dez domínios do AMSTAR original com algumas modificações na redação e incorporando seis domínios. No AMSTAR 2 tornou-se possível avaliar estudo não randomizados e a classificação passou a ser realizada por níveis de confiança nos resultados, sendo eles: alto, moderado, baixo e criticamente baixo (Shea *et al.*, 2017).

- **Financiamento e conflito de interesse:**

Esse estudo foi desenvolvido sem financiamento e não houve conflito de interesse.

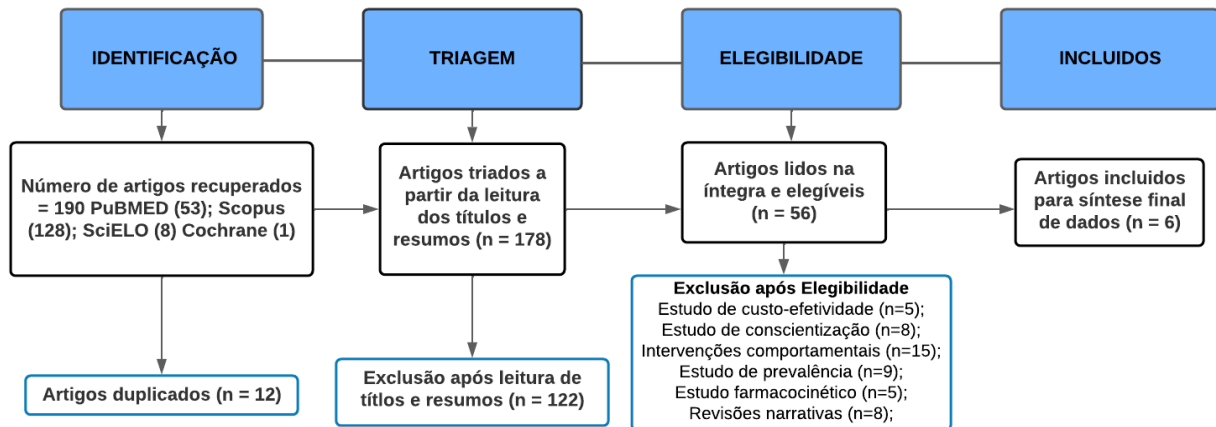
3. Resultados

- **Caracterização das revisões sistemáticas incluídas:**

A Figura 1 apresenta um fluxograma baseado nas recomendações PRISMA que mapeou as etapas dessa pesquisa, sendo desenvolvida com trabalhos publicados entre 2012 e 10 de setembro de 2021, data na qual foi realizada a busca. 190 trabalhos foram identificados e triados, 56 foram lidos na íntegra e 6 foram incluídos na síntese final de dados.

Todas as revisões sistemáticas incluídas foram escritas em língua inglesa e reuniram dados de 88.450 participantes. O número de estudos incluídos nas revisões sistemáticas foi de 96, variando de 4 a 29 estudos por RS. Em relação aos desenhos metodológicos, quatro revisões incluíram apenas Estudos Clínicos Randomizados (ECR) (Okwundu *et al.*, 2012; Huang *et al.*, 2018; Davey *et al.*, 2020; Murewanhema *et al.*, 2021), enquanto dois estudos incluíram outros tipos de metodologia, como Estudo de Extensão de Rótulo Aberto (OLE), projetos de demonstração (Fornner *et al.*, 2016) e Estudos Observacionais (Chou *et al.*, 2019).

Figura 1. Fluxograma PRISMA para mapeamento da revisão sistemática.



Fonte: Autores (2022).

Em relação a qualidade metodológica, dentre os seis estudos incluídos na síntese final, 66,7% (n=4) dos estudos apresentaram alta classificação geral de confiança nos resultados da revisão (Okwundu et al., 2012; Fornner *et al.*, 2016; Huang *et al.*, 2018; Chou *et al.*, 2019) e 33,3% (n=2) dos estudos apresentaram moderada classificação geral de confiança nos resultados da revisão (Davey *et al.*, 2020; Murewanhema et al., 2021).

O resumo das características das revisões, incluindo título, autor, ano de publicação, foco da revisão, período de busca, número de estudos incluídos, desenho e qualidade metodológica está expresso no Quadro 1.

Quadro 1. Caracterização das revisões sistemáticas incluídas.

Titulo	Autor, ano	Foco da revisão	Período de busca	Número de estudos incluídos	Desenho metodológico	AMSTAR 2
Antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for preventing HIV in high-risk individuals	OKWUNDU; UTHMAN; OKOROMAH, 2012	Avaliar os efeitos da quimioprofilaxia antirretroviral oral na prevenção da infecção pelo HIV em indivíduos de alto risco não infectados pelo HIV	Até abril de 2012	12	ECR	Alto
Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations	FORNNER, V. A. et al., 2016	Avaliar a evidência do uso de PrEP oral como uma estratégia adicional de prevenção do HIV	Até abril de 2015	23	ECR, OLE	Alto
Efficacy and Safety of Oral TDF-Based Pre-exposure Prophylaxis for Men Who Have Sex With Men: A Systematic Review and Meta-Analysis	HUANG, X. et al., 2018	Avaliar evidências clínicas atuais para o uso de PrEP oral baseada em TDF entre homens que fazem sexo com homens (HSH)	Até setembro de 2017	14	ECR	Alto
Pre-exposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection - Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force	CHOU, R. et al. 2019	Sintetizar evidências sobre os efeitos da PrEP no risco de aquisição de HIV	Até janeiro de 2020	29	ECR, estudos observacionais	Alto
Emerging evidence from a systematic review of safety of pre-exposure prophylaxis for pregnant and postpartum women: where are we now and where are we heading?	DAVEY, D. L. J. et al., 2020	Avaliar a segurança da PrEP oral em mulheres grávidas e lactantes não infectadas pelo HIV	De 2014 a março de 2019	14	ECR	Moderado
The effectiveness of tenofovir-based pre-exposure prophylaxis for prevention of HIV acquisition among sub-Saharan African women at high risk: a systematic review	MUREWANHEMA; MALISHENI; TAKAH, 2021	Determinar a eficácia de diferentes regimes de PrEP para aquisição primária de HIV em mulheres que vivem na África Subsaariana	Até julho de 2020	4	ECR	Moderado

HIV = Vírus da Imunodeficiência Humana; PrEP = Profilaxia de Pré-Exposição; ECR = Estudo clínico randomizado; OLE = Estudo de Extensão de Rótulo Aberto; AMSTAR 2 = *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews 2*. Fonte: Autores (2022).

- **Desfechos clínicos de segurança e eficácia**

O resumo dos desfechos clínicos de segurança e eficácia, incluindo autor, ano de publicação, população, regime de PrEP utilizado, eficácia e influência da adesão, eventos adversos, mudança no comportamento sexual de risco e resistência à antirretrovirais, está disposto no quadro 2. Fornner e colaboradores (2016), Huang e colaboradores (2018) e Chou e colaboradores (2019) avaliaram perfil de efetividade, regime de PrEP utilizado, ocorrência de reações adversas, comportamento sexual de risco e resistência aos antirretrovirais. Okwundu e Uthman (2012) e Davey e Colaboradores (2020) utilizaram os mesmos parâmetros, mas não relataram o tópico de resistência aos antirretrovirais. Murewanhema, Malisheini e Takah (2021) avaliaram apenas o regime de PrEP e o perfil de efetividade.

No tocante as populações estudadas, houve grande heterogeneidade do público nas diferentes pesquisas. Okwundu e Uthman (2012) incluíram HSH, casais sorodiscordantes, homens e mulheres heterossexuais de alto risco. Huang e colaboradores 2018 incluíram o mesmo público acrescido de transexuais e pessoas que injetam drogas. Chou e colaboradores (2019) abrangeram adolescentes, adultos, mulheres grávidas e que desejam engravidas. Davey e Colaboradores (2020) trabalharam com gestantes e lactantes não infectadas pelo HIV. Murewanhema, Malisheini e Takah (2021) avaliaram mulheres de alto risco da África Subsaariana (SSA), o grupo de maior risco de aquisição do HIV. Já Huang e colaboradores (2018) incluíram apenas HSH.

Todos as revisões avaliaram regimes de PrEP baseadas em Fumarato de Tenofovir Desoproxila (TDF), apresentando algumas variações. Duas analisaram os regimes de PrEP baseados em TDF monoterapia ou combinação Fumarato de Tenofovir Desoproxila/Emtricitabina (FTC/TDF) (Fornner *et al.*, 2016; Davey *et al.*, 2020), duas avaliaram a administração de TDF monoterapia, combinação FTC/TDF ou combinação FTC/TDF diário versus intermitente (Okwundu; Uthman & Okoromah, 2012; Chou *et al.*, 2019), um estudo avaliou apenas a combinação FTC/TDF (Huang *et al.*, 2018) e um estudo avaliou TDF monoterapia ou combinação FTC/TDF ou TDF gel 1% (Murewanhema *et al.*, 2021).

Em relação ao desfecho clínico de eficácia, dentre as seis RS incluídas, cinco verificaram que todos os regimes de PrEP reduziram significativamente os riscos de aquisição do HIV em todos os públicos avaliados, sendo essa redução vinculada ao grau de adesão à terapia (Okwundu *et al.*, 2012; Fornner *et al.*, 2016; Huang *et al.*, 2018; Chou *et al.*, 2019; Davey *et al.*, 2020). Apenas a RS de Murewanhema, Malisheini e Takah (2021), desenvolvida com as mulheres jovens da SSA, obteve como resultado que nenhum regime de PrEP conferiu proteção estatisticamente significativa contra a aquisição de HIV, entretanto, o estudo foi interrompido antes do período previsto.

A ocorrência de reações adversas foi avaliada em cinco RS (Okwundu *et al.*, 2012; Fornner *et al.*, 2016; Huang *et al.*, 2018; Chou *et al.*, 2019; Davey *et al.*, 2020), dentre as quais não houve nenhum evento adverso grave. Três RS evidenciaram eventos leves e reversíveis, incluindo redução na função renal, hepática, densidade mineral óssea (FORNNER *et al.*, 2016) e eventos gastrointestinais (Huang *et al.*, 2018; Chou *et al.*, 2019). Duas RS apresentaram eventos leves não significativos (Okwundu *et al.*, 2012; Davey *et al.*, 2020).

O comportamento sexual de risco, incluindo a utilização de preservativo, número de parceiros sexuais e índice de Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs), foi avaliada em cinco RS (Okwundu *et al.*, 2012; Fornner *et al.*, 2016; Huang *et al.*, 2018; Chou *et al.*, 2019; Davey *et al.*, 2020). Em todos os casos, não houve evidências de que a PrEP levasse à compensação de risco, uma vez que, não houve variações significativas entre todos os grupos PrEP e placebo/não PrEP.

O último desfecho avaliado foi o risco de resistência aos antirretrovirais, abordado em três RS (Fornner *et al.*, 2016; Huang *et al.*, 2018; Chou *et al.*, 2019). Os estudos verificaram baixo risco de resistência a TDF e FTC, tendo em vista que casos de resistência ocorreram apenas em indivíduos que iniciaram a PrEP com infecção aguda desconhecida pelo HIV (Fornner *et al.*, 2016; Chou *et al.*, 2019), sendo a resistência a FTC maior que a TDF (Fornner *et al.*, 2016). Em outro estudo foi verificado a ocorrência de resistência mínima a FTC e nenhum caso de resistência a TDF (Huang *et al.*, 2018).

Quadro 2. Desfechos clínicos de segurança e eficácia.

Autor, ano	População	Regime de PrEP	Eficácia e influência da adesão	Eventos adversos	Mudança no comportamento sexual de risco (Uso de preservativo, número de parceiros e ISTs)	Resistência à antirretrovirais
OKWUNDU; UTHMAN; OKOROMAH, 2012	HSH, casais sorodiscordantes, homens e mulheres heterossexuais de alto risco	TDF monoterapia, combinação FTC/TDF e combinação FTC/TDF (diário x intermitente)	PrEP com TDF monoterapia ou combinação FTC/TDF reduz o risco de adquirir HIV em indivíduos de alto risco (51-67%), dependente da adesão	Não houve reações adversas graves. Eventos leves não significativos em comparação a todos os braços da pesquisa.	Não houve evidências de compensação de risco entre os braços dos estudos.	N/R
FORNNER, V. A. et al., 2016	Pessoas que injetam drogas, casais sorodiscordantes, HSH e transexuais, mulheres e homens heterossexuais	TDF monoterapia, combinação FTC/TDF	Em todas as populações e regimes de PrEP, a terapia reduziu significativamente o risco de aquisição de HIV (51-70%), dependente da adesão (média-alta adesão apresentaram respostas e baixa adesão não tem efeito significativo)	Não houve reações adversas graves. Eventos leves incluíram pequena redução subclínica na função renal, hepática e densidade mineral óssea, todos reversíveis e leves.	Não houve evidências de que a PrEP levasse à compensação de risco. O uso de preservativo, número de parceiros sexuais e índice de ISTs não apresentou variações significativas.	Baixo risco de resistência a TDF e FTC. Casos de resistência ocorreram em indivíduos que iniciaram a PrEP com infecção aguda pelo HIV desconhecida, sendo a resistência a FTC maior que a TDF.
HUANG, X. et al., 2018	HSH	Combinação FTC/TDF	O regime de PrEP reduziu significativamente a taxa de infecção por HIV (44-96%), sendo mais eficaz com alto nível de adesão	Não houve reações adversas graves. Eventos leves incluíram alterações gastrointestinais, renais, hepáticas e na densidade mineral óssea, todos reversíveis e leves.	Nenhuma diferença significativa foi detectada entre os usuários da PrEP e os não usuários PrEP/ placebo.	Houve resistência mínima a FTC e nenhum caso de resistência a TDF.

CHOU, R. et al. 2019	Adolescentes, adultos, mulheres grávidas e que desejam engravidar	TDF monoterapia, combinação FTC/TDF e combinação FTC/TDF (diário x intermitente)	A PrEP diminuiu risco de adquirir infecção por HIV em comparação com placebo ou sem PrEP (58-74%), depende da adesão. Benefícios do uso na gravidez superam os potenciais riscos	Não houve reações adversas graves. Eventos leves incluíram alterações gastrointestinais, renais e aumento não significativo do risco de fratura (diminuição da densidade mineral óssea), todos reversíveis e leves.	Não houve associação entre PrEP e risco aumentado de ISTs. Outros hábitos comportamentais não foram avaliados.	Baixo risco de resistência a TDF e FTC. Maior risco de resistência em indivíduos que iniciaram a PrEP com infecção aguda pelo HIV desconhecida.
DAVEY, D. L. J. et al., 2020	Gestantes e lactantes não infectadas pelo HIV	TDF monoterapia, combinação FTC/TDF	Os benefícios do uso da PrEP para a prevenção da aquisição do HIV na gravidez e amamentação superam claramente os riscos potenciais e podem reduzir substancialmente a aquisição do HIV materno e infantil em todo o mundo	Não houve reações adversas graves. Eventos leves não significativos em todos os estudos.	Houve aumento do número de ISTs, mas não estava relacionado ao uso da PrEP.	N/R
MUREWANHEMA; MALISHENI; TAKAH, 2021	Mulheres de alto risco da África Subsaariana - o grupo de maior risco de aquisição do HIV no mundo	TDF gel 1%, TDF monoterapia, combinação FTC/TDF	Nenhum tipo de PrEP conferiu proteção estatisticamente significativa contra a aquisição de HIV em mulheres jovens da SSA em risco. Todavia o nível de adesão foi baixíssimo entre esse grupo	N/R	N/R	N/R

HIV = Vírus da Imunodeficiência Humana; HSH = Homens que fazem sexo com homens; PrEP = Profilaxia de Pré-Exposição; TDF = Fumarato de Tenofovir Desoproxila; FTC = Emtricitabina; SSA = África Subsaariana; ISTs = Infecções Sexualmente Transmissíveis; N/R = Não relatado. Fonte: Autores (2022).

4. Discussão

O presente estudo reuniu e sintetizou dados de seis revisões sistemáticas que avaliaram o perfil de segurança e eficácia da PrEP ao HIV. Dentre esses trabalhos, a maior parte recebeu alta classificação geral de confiança nos resultados da revisão, segundo avaliação do checklist AMSTAR 2 (Okwundu et al., 2012; Fornner *et al.*, 2016; Huang *et al.*, 2018; Chou *et al.*, 2019), o que significa que não há nenhuma ou há apenas 1 fraqueza não crítica no arcabouço metodológico, logo, essas revisões forneceram um resumo preciso e abrangente dos resultados dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse. Os demais trabalhos (Davey *et al.*, 2020; Murewanhema et al., 2021) receberam a moderada classificação geral de confiança nos resultados, expressando a existência de mais de uma fraqueza não crítica, todavia, sem a ocorrência de nenhuma falha crítica, dessa forma, a revisão pode fornecer um resumo preciso dos resultados dos estudos disponíveis que foram incluídos.

No tocante ao desfecho de efetividade, cinco das seis revisões consideraram o grau de adesão como parâmetro imprescindível para obtenção de desfecho positivo em todos os regimes de PrEP (Okwundu et al., 2012; Fornner *et al.*, 2016; Huang *et al.*, 2018; Chou *et al.*, 2019; Davey *et al.*, 2020). No estudo de Chou e colaboradores (2019), a partir de dados de 14 ensaios, foi mensurada uma forte associação entre maior adesão e maior eficácia, com valor de $p < 0,00001$ para essa interação.

Apenas a RS de Murewanhema, Malisheni e Takah (2021) apresentou desfecho negativo de efetividade dos regimes profilático, que podem ser atribuídos ao baixo grau de adesão à terapia. Apesar do público relatar alta adesão nos quatro ECRs incluídos na síntese de dados, os testes de detecção sanguínea verificaram baixas concentrações dos medicamentos, o que possivelmente confundiu o verdadeiro efeito da PrEP nas populações de alto risco da SSA.

As demais revisões apresentaram desfecho significativo na redução do número de infecções pelo HIV em todas as populações, não havendo variação significativa entre o perfil de efetividade de TDF em monoterapia ou combinação de FTC/TDF, apesar de haver maior percentual de proteção nos indivíduos em uso da combinação.

Os dados de 14 ECRs e 3 EOs incluídos no estudo de Fornner e Colaboradores (2016), que apresentou a maior diversidade de grupos, demonstrou redução do risco de infecção de 51-70% (IC= 95%: $p < 0,001$), com progressão relacionada a adesão moderada a alta. Esses dados foram compatíveis com os de Okwundu, Uthman e Okoromah (2012) e Chou e colaboradores (2019), que incluíram grupos semelhantes, apresentando 51-67% (IC= 95%: $p < 0,005$) e 58-74% (RR, 0,44, IC de 95%), de redução no número de infecções, respectivamente.

Dentre os ECRs compreendidos na RS de Davey et al. (2020), cujo público foi composto por gestantes e lactantes não infectadas por HIV, cinco concluíram que os benefícios do uso da PrEP para a prevenção da aquisição do HIV na gravidez e amamentação superam claramente os riscos potenciais e podem reduzir substancialmente a aquisição do HIV materno e infantil em todo o mundo, o que corrobora com a avaliação de Chou e colaboradores (2019) para esse mesmo público.

O maior perfil de efetividade foi observado na RS de Huang e colaboradores (2018) que incluiu apenas HSH. A síntese de dados de 11 ECRs demonstrou redução de 44-96% (IC= 95%: $p < 0,001$) no risco de ser infectado pelo HIV. Mais uma vez, o alto grau de adesão à profilaxia foi responsável pelo elevado índice de redução das infecções. Esses resultados de melhor adesão podem ter relação com a adoção de intervenções de apoio e aconselhamento psicológico, tendo em vista, que com a restrição do público é possível criar e aplicar estratégias de intervenção mais específicas.

Quanto aos eventos adversos, não houve ocorrências de grau três (evento grave ou algo significativo do ponto de vista médico que não representa risco à vida), grau quatro (consequências que representam risco de morte) e grau cinco (mortes relacionadas aos eventos adversos) nas cinco RS que avaliaram esse parâmetro (Brasil, 2011; Okwundu et al., 2012; Fornner *et al.*, 2016; Huang *et al.*, 2018; Chou *et al.*, 2019; Davey *et al.*, 2020). Dentre esses estudos, três RS relataram eventos grau de um (assintomáticos ou eventos leves, apenas observações clínicas ou de diagnóstico que não necessitam de intervenção)

(Brasil, 2011; Fornner *et al.*, 2016; Huang *et al.*, 2018; Chou *et al.*, 2019). Em nenhum dos trabalhos houve eventos de grau dois (eventos moderados, com indicação mínima de intervenção).

Esses eventos são definidos pela ocorrência de qualquer tipo de episódio médico indesejável, em participantes de pesquisas clínicas ou indivíduos nos quais foram administrados algum produto farmacêutico, sem relação necessariamente causal com o tratamento, podendo se manifestar como qualquer sinal, sintoma, alteração laboratorial fora da faixa de normalidade ou doença desfavorável e não intencional (Brasil, 2011; Brasil 2021).

Todos os eventos adversos relatados foram leves e reversíveis, sendo mencionado de forma recorrente, a redução da função renal, hepática e da densidade mineral óssea. Além disso, Huang e colaboradores (2018) e Chou e colaboradores (2019) relataram eventos gastrointestinais. Os antirretrovirais possuem diferentes perfis de segurança renal e hepática, embora a maior parte deles já tenha sido associada a algum grau de nefrotoxicidade e alterações hepáticas (Nunes, 2018). Dessa forma, forma resalta-se a importância de monitorar o funcionamento desses órgãos nos programas de PrEP.

Em relação a diminuição da densidade mineral óssea, esse evento ocorreu até os primeiros 6 meses de uso da PrEP e não evoluiu após esse período. Os estudos relataram uma tendência de aumento do risco de fratura, apesar de não ser significativo. Considerando que a terapia antirretroviral decorrente da infecção pelo HIV é vitalícia, existe uma relação risco-benefício favorável pois segundo Mulligan e colaboradores (2015), além da toxicidade direta aos ossos decorrente do HIV, a terapia vitalícia apresenta uma diminuição de densidade óssea de três a 4 vezes maior que a PrEP.

Os eventos gastrointestinais relatados incluíram náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, distensão e dor abdominal. Nas revisões de Huang e colaboradores (2018) e Chou e colaboradores (2019), o efeito mais prevalente foram as náuseas. Esses efeitos estão associados principalmente ao TDF e apresentam diminuição progressiva com o passar do tempo (Choopanya *et al.*, 2013).

Na avaliação do comportamento sexual de risco, as cinco RS chegaram ao resultado comum de que não houve evidências que PrEP levasse à compensação de risco, tendo em vista que, não houve variações significativas na utilização de preservativo, número de parceiros sexuais e índice de ISTs entre todos os grupos PrEP e placebo/não PrEP (Okwundu *et al.*, 2012; Fornner *et al.*, 2016; Huang *et al.*, 2018; Chou *et al.*, 2019; Davey *et al.*, 2020). Apenas na RS de Davey e colaboradores (2020) houve aumento do número de ISTs, mas não estava relacionado ao uso da PrEP.

É importante ressaltar que a maioria das RS avaliaram dados de ECRs e nesses estudos a percepção de proteção dos participantes é desconhecida, pois eles não sabem se estão recebendo agente ativo ou placebo, logo, os ECRs não são adequados para avaliar percepção da compensação de risco (Underhill, 2013). Em um estudo de implementação da PrEP na cidade de São Francisco houve um expressivo aumento no índice de ISTs e redução de 41% no uso de preservativos em um grupo de usuários da PrEP (Volk *et al.*, 2015). Nesse sentido, resalta-se a importância de avaliar a compensação sexual de risco por meio de ferramentas que forneçam evidências conclusivas.

O desfecho de resistência aos antirretrovirais avaliado nas RS de Fornner e Colaboradores (2016), Huang e colaboradores (2018) e Chou e Colaboradores apresentou resultados que corroboraram entre si, com baixos índices de resistência a TDF e FTC. Apesar do risco maior de resistência nos grupos randomizados para PrEP em comparação com o placebo, foi constatado que essa prevalência estava associada a indivíduos com infecção aguda pelo HIV ao iniciar a PrEP.

Quando comparados, a resistência a FTC foi maior que a TDF, o que pode ser comprovado por meio da genotipagem, tendo em vista que a mutação M184IV é a mais frequente em todo mundo. Essa mutação ocorre no gene da transcriptase reversa, sendo selecionada na presença de Lamivudina ou Entricitabina (Singhroy *et al.*, 2015). Na RS de Huang e colaboradores (2018) nenhum caso de resistência ao TDF foi registrado, demonstrado que os regimes terapêuticos baseados em Tenofovir apresentam um bom perfil de segurança.

Ademais, ressalta-se mais uma vez a importância da adesão a PrEP, pois segundo o Relatório de Resistência aos Medicamentos para HIV 2017 da Organização Mundial da Saúde, a resistência aos antirretrovirais ocorre quando o plano terapêutico não é seguido adequadamente, seja por inacessibilidade aos componentes da terapia ou por acesso com baixa adesão.

5. Considerações Finais

Diante da visão geral das revisões sistemáticas incluídas, pode-se concluir que todos os regimes terapêuticos adotados para compor a Profilaxia de Pré-Exposição promoveram a diminuição do risco de infecção por HIV em comparação com grupos placebo ou sem PrEP, sendo a eficácia dependente do grau adesão à terapia.

Alguns estudos relataram a ocorrência de eventos adversos leves e reversíveis que diminuíram com o passar do tempo, sendo os principais relacionados a alteração da função renal, hepática, gastrointestinal e diminuição da densidade mineral óssea, o que demonstra o bom perfil de segurança da PrEP.

No tocante a avaliação da alteração dos comportamentos sexuais de risco, apesar dos estudos apontarem que a PrEP não os alterou significativamente, se faz necessário outras investigações com o objetivo de obter uma melhor robustez nos resultados.

Apesar da ocorrência de casos de infecção por HIV resistente a medicamentos antirretrovirais, essa manifestação foi restrita aos usuários da PrEP que iniciaram a terapia quando estavam com infecção aguda pelo HIV, sendo a incidência de adquirir HIV resistente a medicamentos durante o uso da PrEP considerada baixa.

Dessa forma, é possível concluir que essa terapia possui um bom perfil de segurança e eficácia, assim, o fomento de ações que contribuam para sua expansão enquanto política pública de promoção à saúde, poderá resultar na diminuição do número de novas infecções por HIV e na melhoria da qualidade de vida de indivíduos com alto risco de aquisição desse vírus.

Referências

- Brasil. Ministério da Saúde. (2011). *Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia*. Brasília: Ministério da Saúde.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2013). *Portaria Nº 29, de 17 de dezembro de 2013: aprova o Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças e dá outras providências*. Brasília: Ministério da Saúde.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2017a). Departamento de Doenças Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. *Prevenção Combinada do HIV*. <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/previna-se>.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2018a). Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças*. Brasília: Ministério da Saúde.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2018b). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. *Tenofovir associado a entricitabina (TDF/FTC 300/200mg) como profilaxia pré-exposição (PrEP) para populações sob maior risco de adquirir o vírus da imunodeficiência humana (HIV)*. Brasília: Ministério da Saúde.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2018b). Secretaria de Vigilância em Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos*. Brasília: Ministério da Saúde.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2020). *Boletim epidemiológico de HIV e Aids 2020*. Brasília: Ministério da Saúde.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2021). *Resolução RDC Nº 548, de 30 de agosto de 202: Dispõe sobre a realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde.
- Choopanya, K., Martin, M., Suntharasamai, P., Sangkum, U., Mock, P. A., Leethochawalit, M., & Bangkok Tenofovir Study Group. (2013). Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 381(9883), 2083-2090.
- Chou, R., Evans, C., Hoverman, A., Sun, C., Dana, T., Bougatsos, C., & Korthuis, P. T. (2019). *Pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection: a systematic review for the US Preventive Services Task Force*.
- Fonner, V. A., Dalgligh, S. L., Kennedy, C. E., Baggaley, R., O'reilly, K. R., Koechlin, F. M., & Grant, R. M. (2016). Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS* (London, England), 30(12), 1973.

- Galvão, T. F., & Pereira, M. G. (2014). Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 23, 183-184.
- Higgins, J. P., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (Eds.). (2019). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons.
- Huang, X., Hou, J., Song, A., Liu, X., Yang, X., Xu, J., & Wu, H. (2018). Efficacy and safety of oral TDF-based pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in pharmacology*, 9, 799.
- Joseph Davey, D. L., Pintye, J., Baeten, J. M., Aldrovandi, G., Baggaley, R., Bekker, L. G., & PrEP in Pregnancy Working Group. (2020). Emerging evidence from a systematic review of safety of pre-exposure prophylaxis for pregnant and postpartum women: where are we now and where are we heading?. *Journal of the International AIDS Society*, 23(1), e25426.
- McCormack, S., Dunn, D. T., Desai, M., Dolling, D. I., Gafos, M., Gilson, R., & Gill, O. N. (2016). Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *The Lancet*, 387(10013), 53-60.
- Melo, B. P., Pedro, R. E., Guariglia, D. A., Peres, S. B., & Moraes, S. M. F. D. (2017). Respostas agudas do exercício físico em pessoas infectadas pelo HIV: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 23, 152-159.
- Mulligan, K., Glidden, D. V., Anderson, P. L., Liu, A., McMahan, V., Gonzales, P., & Rooney, J. (2015). Effects of emtricitabine/tenofovir on bone mineral density in HIV-negative persons in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical infectious diseases*, 61(4), 572-580.
- Murewanhema, G., Malisheni, M., & Takah, N. F. (2021). The effectiveness of tenofovir-based pre-exposure prophylaxis for prevention of HIV acquisition among sub-Saharan African women at high risk: a systematic review. *The Pan African Medical Journal*, 38.
- Okwundu, C. I., Uthman, O. A., & Okoromah, C. A. (2012). Antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for preventing HIV in high-risk individuals. *Cochrane database of systematic reviews*, (7).
- Portela Nunes, E. (2016). Terapia antirretroviral e função renal. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2(3), 82-90.
- Redmond, A. M., & McNamara, J. F. (2015). The road to eliminate mother-to-child HIV transmission. *Jornal de pediatria*, 91, 509-511.
- Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *The bmj*, 358.
- Singhroy, D. N., Wainberg, M. A., & Mesplède, T. (2015). Combination of the R263K and M184I/V resistance substitutions against dolutegravir and lamivudine decreases HIV replicative capacity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(5), 2882-2885.
- Sun, H., Kim, D., Li, X., Kiselina, M., Ouyang, Z., Vandekerckhove, L., & Lichtenfeld, M. (2015). Th1/17 polarization of CD4 T cells supports HIV-1 persistence during antiretroviral therapy. *Journal of virology*, 89(22), 11284-11293.
- Underhill, K. (2013). Study designs for identifying risk compensation behavior among users of biomedical HIV prevention technologies: balancing methodological rigor and research ethics. *Social science & medicine*, 94, 115-123.
- United Nations Programme on HIV/Aids (UNAIDS). (2021). *Estatísticas: Estatísticas globais sobre HIV 2021*. <https://unaids.org.br/>
- Volk, J. E., Marcus, J. L., Phengrasamy, T., Blechinger, D., Nguyen, D. P., Follansbee, S., & Hare, C. B. (2015). No new HIV infections with increasing use of HIV preexposure prophylaxis in a clinical practice setting. *Clinical infectious diseases*, 61(10), 1601-1603.
- World Health Organization. (2017). *HIV drug resistance report 2017*. Recuperado de <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255896>