

**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)**

Maio/2017



**medicamento**

# **RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO**



2017 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO .....	3
	SUMÁRIO DE TABELAS E FIGURAS.....	5
	ABREVIATURAS .....	6
2.	A DEMANDA DE INCORPORAÇÃO .....	7
2.1.	OBJETIVO DA DEMANDA.....	7
2.2.	MOTIVAÇÃO PARA ELABORAÇÃO DA DEMANDA .....	7
3.	A PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO AO VÍRUS HIV.....	8
4.	A TECNOLOGIA .....	8
5.	A DOENÇA .....	9
5.1.	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	9
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA.....	10
6.1.	EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE .....	10
	POPULAÇÃO .....	11
	INTERVENÇÃO.....	11
	COMPARADOR.....	12
	DESFECHOS .....	12
	TIPO DE ESTUDO.....	12
	TERMOS DE BUSCA .....	12
	BASES DE DADOS CONSULTADAS COM ESTRATÉGIA DE BUSCA .....	13
	SELEÇÃO DE ESTUDOS .....	13
	CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO SELECIONADO.....	14
	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DO ESTUDO SELECIONADO.....	17
	SÍNTESE DO RESULTADO POR DESFECHO .....	20
i.	Infecção pelo HIV.....	20
ii.	Eventos adversos .....	23
iii.	Resistência ao medicamento .....	24
iv.	Comportamento sexual.....	25
	QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	26
7.	INFORMAÇÕES ECONÔMICAS.....	26
8.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES .....	30
9.	IMPLEMENTAÇÃO.....	30
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	33
11.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC .....	34
12.	CONSULTA PÚBLICA.....	34



13.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	38
14.	DECISÃO FINAL .....	39
15.	REFERÊNCIAS .....	40
ANEXO 1 - ESTIMATIVA DE NECESSIDADE/CAPACIDADE DE INICIAR USO DE PREP ...		44



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Profilaxia pré-exposição (PrEP) oral, na forma de tenofovir associado a entricitabina (TDF/FTC 300/200mg). Consiste no uso de antirretrovirais previamente à exposição de risco.

**Indicação:** Redução de risco em adquirir a infecção pelo HIV, entre pessoas sob risco aumentado.

**Demandantes:** Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde – DDAHV/SVS/MS

**Contexto:** A resposta brasileira à epidemia de aids é resultante de um longo processo de atuação do governo brasileiro que garante desde 1996 acesso universal ao tratamento antirretroviral. Contudo, apesar dos inúmeros avanços ocorridos na redução da morbimortalidade nos últimos anos, o número de novos casos de aids vem se mantendo praticamente inalterado. No Brasil, a epidemia de aids é concentrada em determinados segmentos populacionais, que apresentam uma maior prevalência de infecção pelo HIV, quando comparados à população em geral, e respondem pela maioria de casos novos da infecção. Assim, para essas populações sob maior risco de infecção pelo HIV faz-se necessário a construção de estratégias de prevenção focalizadas como forma de impactar a epidemia.

**Pergunta:** O uso de tenofovir associado a entricitabina (TDF/FTC 300/200mg) quando comparado ao uso de placebo reduz o risco de infecção pelo HIV entre pessoas sob alto risco?

**Evidências científicas:** As evidências científicas disponíveis demonstram que o uso de PrEP reduz o risco de infecção pelo HIV, comparado a placebo, com eficácia >70% (RR=0,30, 95% IC: 0,21-0,45, p= 0,001). Sua eficácia está diretamente relacionada à adesão ao medicamento. Os eventos adversos foram similares entre o grupo placebo e o que usou PrEP. Casos de resistência aos medicamentos foram encontrados entre aqueles que iniciaram PrEP durante a fase aguda da infecção, mas a incidência de resistência durante o uso de PrEP foi baixa. Não foi encontrada associação entre uso de PrEP e mudanças no comportamento sexual. O uso de PrEP demonstrou segurança e eficácia, para a redução de risco em adquirir a infecção pelo HIV, entre pessoas sob risco aumentado, quando comparado ao uso de placebo.

**Recomendação da CONITEC:** A CONITEC recomendou a incorporação da associação de tenofovir e entricitabina (TDF/FTC 300/200mg) como profilaxia pré-exposição (PrEP) para populações sob risco aumentado de infecção pelo HIV no SUS, condicionada à aprovação do registro na ANVISA para essa indicação e à apresentação de um plano de acompanhamento



anual das pessoas que receberão a profilaxia, de forma que sua incorporação possa ser reavaliada dentro de um prazo de tempo de, no máximo, 2 anos.

**Consulta pública:** Por meio da Consulta Pública nº 05 foram recebidas 147 contribuições distribuídas entre os formulários destinados a experiência e opinião e os para contribuições técnico-científicas. O nível de concordância com a recomendação inicial favorável à incorporação do medicamento como profilaxia pré-exposição (prep) para populações sob risco aumentado de adquirir o vírus da imunodeficiência humana (HIV) no SUS foi alto, abrangendo quase a totalidade das contribuições técnico-científica e 77% das contribuições de experiência e opinião. Entre as discordantes ou parcialmente concordantes não foram identificadas contribuições que trouxessem evidências científicas novas às já incluídas nesse parecer técnico-científico ou contestações às evidências científicas identificadas e que embasam a proposta de incorporação do medicamento com finalidade profilática. A maioria das experiências profissionais relatadas convergem com a proposta de incorporação elaborada nesse parecer.

**Recomendação final:** Deliberou-se por unanimidade recomendar a incorporação da associação de tenofovir e entricitabina (TDF/FTC 300/200mg) como profilaxia pré-exposição (prep) para populações sob risco aumentado de adquirir o vírus da imunodeficiência humana (HIV) no SUS, condicionada à aprovação da inclusão da indicação para profilaxia pré-exposição ao HIV no registro do medicamento pela ANVISA e reavaliação do plano de acompanhamento anual das pessoas que receberão a profilaxia, em até 2 anos.

**Decisão:** Incorporar o 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), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria nº 21, publicada no DOU nº 101, do dia 29 de maio de 2017, seção 1, pág. 73.



## SUMÁRIO DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do RELATÓRIO (PICO) .....	9
Tabela 2 – Lista de Estudos Clínicos Incluídos* .....	16
Tabela 3 – Tabela de Avaliação Crítica .....	17
Tabela 4 – Resultados da metanálise e metarregressão avaliando efetividade de PrEP* .....	21
Tabela 5 – Resultados de infecção pelo HIV em estudos observacionais* .....	22
Tabela 6 – Uso de PrEP e redução de risco entre populações .....	22
Tabela 7 – Resultados da Metanálise sobre Eventos Adversos de PrEP* .....	24
Figura 1 – Prevalência de HIV por subgrupos populacionais no Brasil. ....	10
Figura 2 – Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na metanálise <sup>21</sup> .....	15
Figura 3 - Efetividade e uso de PrEP por estudo* .....	23
Figura 4 - Marco lógico para o monitoramento da implementação de PrEP no SUS .....	34



## Abreviaturas

3TC – Lamivudina

95% IC - Intervalo de Confiança de 95%

Aids - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

AMSTAR - *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ARV - Antirretrovirais

CTA - Centros de Testagem e Aconselhamento

DDAHV - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais

ECR - Ensaio clínico randomizado

FTC – Entricitabina

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

HSH - Homens que fazem sexo com homens

IST - Infecções sexualmente transmissíveis

MS - Ministério da Saúde do Brasil

OLE - Extensão aberta

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCDT PrEP - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a implantação da Profilaxia Pré-Exposição ao HIV

PEP - Profilaxia pós-exposição ao HIV

PrEP - Profilaxia pré-exposição

PTC - Parecer técnico-científico

PUD - Pessoas que usam drogas

PVHA - Pessoas vivendo com HIV/Aids

RR - Risco Relativo

SAE - Serviços Ambulatoriais Especializados em IST e HIV/Aids

SPO/MS – Secretaria de Planejamento e Orçamento

SUS - Sistema Único de Saúde

SVS - Secretaria de Vigilância em Saúde

TARV - Tratamento antirretroviral

TDF – Fumarato de tenofovir desoproxila



## **2. A DEMANDA DE INCORPORAÇÃO**

### **2.1. Objetivo da demanda**

O objetivo deste documento é apresentar as evidências científicas e epidemiológicas para subsidiar a análise para a incorporação de tenofovir associado a entricitabina (TDF/FTC 300/200mg), como profilaxia pré-exposição (PrEP) à infecção pelo HIV no Sistema Único de Saúde (SUS). Deste modo, buscar-se-á responder a pergunta se TDF/FTC como PrEP deve ser incorporado ao SUS para as populações sob maior risco de aquisição do HIV, como gays e homens que fazem sexo com homens (HSH), pessoas transexuais, profissionais do sexo e parcerias discordantes, com base nas melhores evidências disponíveis sobre sua eficácia e segurança.

### **2.2. Motivação para elaboração da demanda**

Destaca-se como principal motivação para elaboração deste documento, a necessidade da incorporação de nova tecnologia de prevenção à infecção pelo HIV.

No Brasil, entre os inúmeros progressos associados ao enfrentamento da epidemia de HIV/Aids, destaca-se a progressiva redução de morbimortalidade. Analisando o coeficiente de mortalidade padronizado, observa-se uma queda de 5,0% nos últimos dez anos, de 6,0 óbitos a cada 100 mil habitantes em 2005 para 5,7 em 2014<sup>1</sup>.

Contudo, a taxa de detecção de aids no Brasil tem apresentado estabilização nesse mesmo período, com uma média de 20,5 casos para cada 100 mil habitantes, e ainda são registrados, em média, 40,6 mil novos casos de aids por ano<sup>1</sup>.

Apesar da redução da morbimortalidade associada à infecção pelo HIV observada nos últimos anos, as tecnologias de prevenção atualmente disponíveis, tais como uso consistente e sistemático de preservativos e testagem regular de HIV, tem se mostrado insuficientes para reduzir o número de novas infecções. Este fenômeno vem sendo observado em países com características de epidemia concentrada, semelhantes ao Brasil, nos quais determinados segmentos populacionais apresentam maiores taxas de detecção e de prevalência do HIV quando comparados à população em geral<sup>2</sup>.

Assim, para essas populações sob maior risco de aquisição do HIV, faz-se necessário a incorporação de novas estratégias focalizadas de prevenção, seguras e eficazes,



complementares as já existentes, como forma de impactar na redução de novos casos de aids naquelas populações sob maior risco.

### 3. A PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO AO VÍRUS HIV

A profilaxia pré-exposição, como intervenção clínica, *per se*, não é uma novidade. Diversos medicamentos já foram utilizados nas áreas da saúde como métodos preventivos, com o intuito de reduzir a morbimortalidade associada a determinado agravo. Citam-se, como exemplos, o uso de antimaláricos para prevenção de infecção por *Plasmodium sp* em indivíduos que frequentam áreas endêmicas; a profilaxia com isoniazida em indivíduos com risco acrescido de infecção por tuberculose ou evidência de infecção latente por tuberculose; a profilaxia para infecções oportunistas (cotrimoxazol para *Pneumocystis jirovecii* e azitromicina para *Mycobacterium avium*) em pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA); a profilaxia com uso de antirretrovirais (ARV) para prevenção da transmissão vertical do HIV e, ainda, de maneira análoga, os medicamentos anticoncepcionais.

A profilaxia pré-exposição oral ao HIV (PrEP) consiste no uso de ARV em indivíduos sob alto risco de infectar-se pelo HIV. A PrEP insere-se como uma estratégia adicional dentro de um conjunto de ações preventivas, denominadas “prevenção combinada”, que inclui: (1) a testagem regular do HIV; (2) a profilaxia pós-exposição ao HIV (PEP); (3) pré-natal para gestantes soropositivas; (4) a redução de danos para uso de drogas; (5) testagem e tratamento de outras infecções sexualmente transmissíveis (IST); (6) uso de preservativo masculino e feminino e (7) tratamento antirretroviral (TARV) (tratamento como prevenção<sup>3</sup>).

### 4. A TECNOLOGIA

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** fumarato de tenofovir desoproxila 300mg + entricitabina 200mg

**Nome comercial:** Truvada®

**Fabricante:** United Medical Ltda.

**Demandante:** Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (DDAHV/SVS/MS)

**Data da solicitação:** 14/09/2016



**Indicação aprovada na Anvisa:** No Brasil, o medicamento TRUVADA<sup>®</sup>, uma associação de EMTRIVA<sup>®</sup> (entricitabina) e VIREAD<sup>®</sup> (fumarato de tenofovir desoproxila) possui registro na ANVISA e encontra-se indicado somente em combinação com outros agentes antirretrovirais (tais como inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa ou inibidores de protease) para tratamento da infecção pelo HIV-1 em adultos.

**Indicação proposta pelo demandante:** profilaxia pré-exposição (PrEP) para as populações sob risco aumentado de infecção pelo HIV: gays e homens que fazem sexo com homens (HSH), pessoas transexuais, profissionais do sexo e parcerias discordantes.

## 5. A DOENÇA

### 5.1. Aspectos epidemiológicos da doença

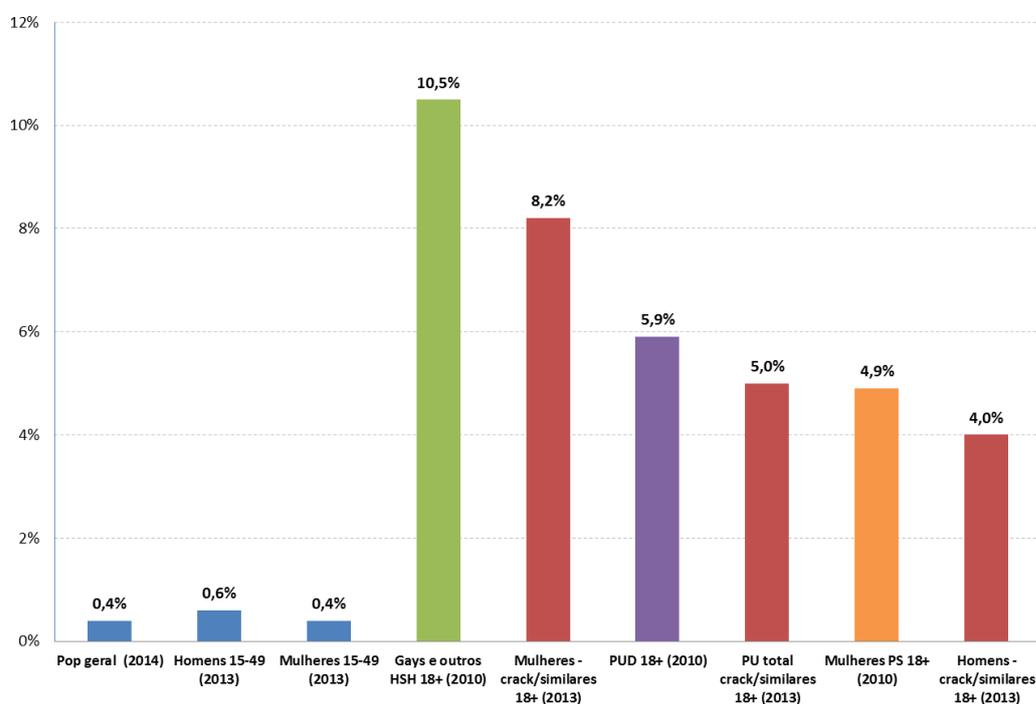
A prevalência da infecção pelo HIV no Brasil, na população geral, encontrava-se em 0,4% em 2014. Entre mulheres e homens de 15 a 49 anos, por sua vez, as prevalências eram de 0,4% e 0,6%, respectivamente<sup>5</sup>.

Todavia, no Brasil, a epidemia de HIV é considerada concentrada em determinados segmentos populacionais, com maior chance de exposição ao HIV e transmissão do vírus: gays e homens que fazem sexo com homens (HSH), profissionais do sexo, pessoas transexuais e travestis.

Estudos realizados no Brasil demonstraram taxas de prevalência de HIV mais elevadas nestes subgrupos populacionais, quando comparadas às taxas observadas na população geral: 4,9% entre mulheres profissionais de sexo<sup>6</sup>; 5,9% entre pessoas que usam drogas (exceto álcool e maconha)<sup>7</sup>; 10,5% entre gays e homens que fazem sexo com outros homens (HSH)<sup>8</sup> e 31,2% entre pessoas transexuais<sup>9</sup>. Em estudo representativo para o país com pessoas que usam *crack* e similares<sup>10</sup>, foi verificada prevalência de infecção do HIV de 5%. No entanto, ao se fazer o recorte entre mulheres e homens neste estudo, constataram-se prevalências de 8% e 4%, respectivamente, conforme a Figura 1.



**FIGURA 1 – PREVALÊNCIA DE HIV POR SUBGRUPOS POPULACIONAIS NO BRASIL.**



## **6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA**

### **6.1. Evidências apresentadas pelo demandante**

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela SVS sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da PrEP, na forma de tenofovir associado a entricitabina (TDF/FTC 300/200mg), como profilaxia oral pré-exposição ao HIV, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.



**TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)**

<b>População</b>	Pessoas sob maior risco de adquirir o HIV
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Profilaxia oral pré-exposição ao HIV, na forma de tenofovir associado a entricitabina (TDF/FTC 300/200mg)
<b>Comparação</b>	Placebo
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Infecção pelo HIV; Eventos adversos, Resistência aos medicamentos e Comportamento sexual
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas com metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECR)

**Pergunta:** O uso de tenofovir associado a entricitabina (TDF/FTC 300/200mg) quando comparado ao placebo reduz o risco de adquirir a infecção pelo HIV em pessoas sob alto risco?

### **População**

No Brasil, a epidemia de HIV é considerada concentrada em determinados segmentos populacionais, com maior chance de exposição ao HIV e transmissão do vírus: gays e homens que fazem sexo com homens (HSH), profissionais do sexo, pessoas transexuais e travestis.

Em 2012, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendou a oferta de PrEP oral para casais sorodiscordantes e homens que fazem sexo com homens<sup>11</sup> e, mais recentemente em 2014, tais recomendações foram introduzidas em sua publicação sobre prevenção para populações-chave, com ênfase a HSH<sup>12</sup>.

Deste modo, as populações sob maior risco de se infectar pelo HIV, e, portanto, prioritárias para uso desta nova tecnologia, são gays e outros homens que fazem sexo com homens (HSH); pessoas transexuais; profissionais do sexo e, ainda, pessoas em parcerias sorodiscordantes.

### **Intervenção**

A tecnologia sob avaliação, tenofovir associado a entricitabina (TDF/FTC 300/200mg), é de natureza preventiva, uma vez que consiste no uso de antirretrovirais em pessoas não infectadas pelo HIV, previamente à exposição.

Os antirretrovirais tenofovir associado a entricitabina (TDF/FTC 300/200mg), em dose diária de um comprimido, pertencem a classe dos inibidores da transcriptase reversa análogos



de nucleosídeos e demonstram segurança e eficácia como PrEP, quando comparado ao placebo, em reduzir o risco de pessoas sob risco aumentado de adquirir a infecção pelo HIV.

### **Comparador**

A tecnologia foi avaliada comparada a placebo, contudo a PrEP sempre é indicada como uma estratégia adicional de prevenção, em conjunto com outras tecnologias já disponíveis no SUS, como preservativo, testagem regular, tratamento de infecções sexualmente transmissíveis, entre outras.

### **Desfechos**

Os resultados em saúde avaliados para a incorporação da nova tecnologia foram:

- Risco de infecção pelo HIV;
- Presença de eventos adversos;
- Resistência aos medicamentos e
- Mudança no comportamento sexual de risco.

### **Tipo de estudo**

Para a análise da incorporação da nova tecnologia foram selecionadas revisões sistemáticas e metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECR).

### **Termos de Busca**

Usando terminologia MeSH (*Medical SubHeading terms*) e descritores em saúde (DeCS), operadores booleanos “AND” e “OR” e símbolos de truncagem “\$” ou “\*”, os seguintes termos de busca foram combinados em:

- #1 “Human Immunodeficiency Virus\$” OR “Aids Virus\$” OR “Aids” OR “Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus” OR “Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus”
- # 2 “Pre Exposure Prophylaxis” OR “Pre-Exposure Prophylaxi\$” OR “PrEP”



- # 3 “Tenofovir Disoproxil” OR “Tenofovir” OR “Tenofovir Disoproxil Fumarate” OR “Viread”
- #4 “Emtriva” OR “Emtricitabine-Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination” OR “Emtricitabine Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Combination” OR “Truvada”
- #5 SEARCH #1 AND #2 AND #3 AND 4

### **Bases de dados consultadas com estratégia de busca**

As buscas por informações científicas para a elaboração deste documento incluíram as seguintes bases de dados:

- CINAHL – *Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature*, disponível em <https://www.ebscohost.com/nursing/products/cinahl-databases/cinahl-complete>;
- ClinicalTrials – base de dados do *National Institute of Health*, disponível em <https://clinicaltrials.gov/>;
- Cochrane Library – base de dados da biblioteca Cochrane, disponível em <http://www.cochranelibrary.com/>;
- LILACS – *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*, disponível em <http://lilacs.bvsalud.org/en/>
- PubMed (via EMBASE, <https://www.embase.com/login>);
- SciELO – *Scientific Electronic Library Online*, disponível em <http://www.scielo.org/php/index.php>
- WHOLIS – base de dados da Organização Mundial da Saúde, disponível em <http://disei.who.int/uhtbin/cgiirsi/>,

Adicionalmente, foram incluídos resumos apresentados em congressos científicos e seminários, durante o período de 2006 até 2016, nas conferências apoiadas pela *International Aids Society* (<http://www.iasociety.org/Conferences>) e na *Conference on Retroviruses and Opportunistic Diseases* (<http://www.croiconference.org/abstracts/search-abstracts/>).

### **Seleção de estudos**

Durante a fase de rastreamento da literatura científica, foi encontrada e selecionada uma revisão sistemática com metanálise (Fonner, 2016)<sup>13</sup> que avaliou o uso de PrEP em



peessoas sob maior risco de infecção pelo HIV. O período de busca da revisão selecionada compreendeu as datas de janeiro de 2009 a abril de 2015.

Para avaliar a qualidade metodológica da revisão sistemática selecionada<sup>13</sup>, foi aplicado o escore de AMSTAR<sup>14</sup> ([http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php)), cujo resultado encontra-se no item de avaliação da qualidade metodológica do estudo selecionado.

### **Caracterização do estudo selecionado**

O estudo selecionado (Fonner, 2016)<sup>13</sup> foi publicado em maio de 2016 e trata-se de revisão sistemática com metanálise, na qual se avaliou o uso da PrEP oral como uma nova tecnologia para prevenir a infecção pelo HIV. A metanálise foi realizada nos estudos que usaram ao menos tenofovir disoproxil fumarato (TDF) como uma estratégia adicional de prevenção para populações sob risco aumentado para infecção pelo HIV e foram avaliados: (i) eficácia da tecnologia, (ii) eventos adversos, (iii) resistência aos medicamentos, (iv) comportamento sexual, e (v) desfechos na saúde reprodutiva.

Como critério de inclusão, os estudos tinham que ser: 1) ensaio clínico randomizado (ECR), extensão aberta (OLE), ou projeto de demonstração que avaliasse PrEP oral com TDF para prevenir a infecção pelo HIV; 2) mensuração de um ou mais dos principais desfechos, comparando o uso randomizado de PrEP com placebo ou receber PrEP versus adiar o uso de PrEP (ex. PrEP postergada); e 3) ter sido publicado em revista científica especializada (*peer-reviewed journals*) ou apresentado em conferências científicas entre janeiro de 1990 e abril de 2015.

Foram analisados 18 estudos, destes, 15 ECR e 3 OLE observacionais ou projetos de demonstração (Figura 2 e Tabela 1). Foram incluídos no total 19.491 participantes, destes, 11.901 receberam PrEP, com um período de seguimento variando de 24 semanas a cinco anos.

No que se refere ao esquema de PrEP utilizado, 14 estudos utilizaram a combinação TDF/FTC como PrEP e quatro avaliaram PrEP como TDF (três desses últimos apenas entre casais heterossexuais).

Importante ressaltar, ainda, que dentre os estudos analisados na metanálise, o de Grant *et al*<sup>15</sup> incluiu centros de pesquisa no Brasil, investigando a eficácia de PrEP entre homens que fazem sexo com homens (HSH) nas cidades do Rio de Janeiro e São Paulo.



Figura 2 – Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na metanálise (FONNER ET AL )<sup>13</sup>

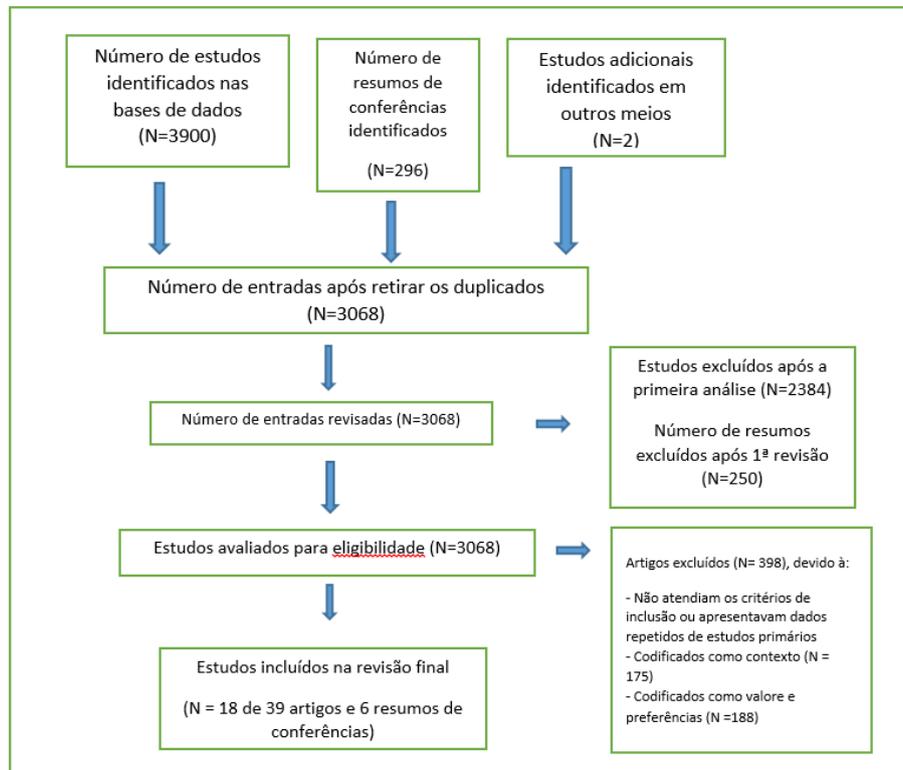




TABELA 2 – LISTA DE ESTUDOS CLÍNICOS INCLUÍDOS\*

Tabela 1: Lista de Estudos Incluídos									
Estudo	Desenho	Regime de PrEP	Dose de PrEP e comparativo	Nível de adesão no estudo	Modo primário de transmissão do HIV	Localidade	População estudada	Sexo Biológico e idade (média)	Número de Participantes
ADAPT HPTN 067 <sup>44</sup>	ECR	TDF/FTC	PrEP diária X PrEP não-diária	93,4% a 53,1% (variando por semana e grupo estudado)	Vaginal	África do Sul	Mulheres	Idade: 26 anos (18-52) Sexo: 100% Feminino	179
Bangkok Tenofovir Study <sup>21, 23, 39</sup>	ECR	TDF	PrEP diária X Placebo	67%	Vaginal/ peniano	Tailândia	Pessoas que usam drogas injetáveis	Idade: 31 anos (20-59) Sexo: 80% Masculino	2413
Bangkok Tenofovir OLE <sup>45</sup>	Coorte	TDF	TDF diária	Não reportado	Vaginal/ peniano	Tailândia	Pessoas que usam drogas injetáveis	Idade: 39 anos Sexo: 80% Masculino	787
CDC Estudo de segurança <sup>26, 35, 38</sup>	ECR	TDF	PrEP imediata/postergada X Placebo imediato/postergado	94%	Retal	EUA	HSH	Idade: 18-60 anos Sexo: 100% Masculino	400
FEM-PREP <sup>24</sup>	ECR	TDF/FTC	PrEP diária X Placebo	37%	Vaginal	Tanzania, África do Sul e Quênia	Mulheres	Idade: 24,2anos (18-35) Sexo: 100% Feminino	2056
Ipergay <sup>46</sup>	ECR	TDF/FTC	PrEP intermitente X Placebo	Não reportado	Retal	França e Canadá	HSH	Idade: não reportada Sexo: 100% Masculino	400
iPREX <sup>17</sup>	ECR	TDF/FTC	PrEP diária X Placebo	51%	Retal	Peru, Equador, África do Sul, Brasil, Tailândia e EUA	HSH e mulheres transgênero	Idade: 18-67 anos Sexo: 100% Masculino (nascimento); 1% Feminino (identidade de gênero)	2499
iPreX/EUA-OLE <sup>36</sup>	Coorte	TDF/FTC	PrEP diária X Não uso de PrEP	71%	Retal	Peru, Equador, África do Sul, Brasil, Tailândia e EUA	HSH e mulheres transgênero	Idade: 18-24 anos (20%); 25-29 anos (27%); 30-39 anos (31%); >40 anos (22%); Sexo: 100% Masculino	1603
IAVI Quênia <sup>47</sup>	ECR	TDF/FTC	PrEP diária/intermitente X Placebo diário/intermitente	Não reportado	Retal	Quênia	HSH e mulheres profissionais do sexo	Idade: 26 anos (18-49); Sexo: 5 Feminino; 67 Masculino	72
IAVI Uganda <sup>40</sup>	ECR	TDF/FTC	PrEP diária/intermitente X Placebo diário/intermitente	Não reportado	Vaginal/ peniano	Uganda	Casais sorodiscordantes	Idade: 33 anos (20-48); Sexo: 50% Feminino; 50% Masculino	72
Partners PrEP <sup>18, 37</sup>	ECR	FTC/TDF e TDF (dois braços ativos)	PrEP diária X Placebo	81%	Vaginal/ peniano	Quênia e Uganda	Casais sorodiscordantes	Idade: 18-45 anos; Sexo: 61 - 64% Masculino (dependendo do grupo)	4747 casais
Partners PrEP <sup>20</sup> (estudo de continuidade)	ECR	TDF/FTC e TDF (dois braços ativos)	TDF diário X FTC/TDF	89% (10 mês) a 65% (36o mês)	Vaginal/peniano	Quênia e Uganda	Casais sorodiscordantes	Idade: 28-40 anos; Sexo: 62 - 64% Masculino (dependendo do grupo)	4410 casais
Partners <sup>47</sup> (Projeto Demonstrativo)	Coorte	TDF/FTC	PrEP diária	Não reportado	Vaginal/peniano	Quênia e Uganda	Casais sorodiscordantes	Idade e sexo não reportados	1013 casais
Projeto PrEPARE <sup>34</sup>	ECR	TDF/FTC	PrEP diária X Placebo X sem comprimido	63,2% (4a semana) a 20% (24a semana)	Retal	EUA	HSH jovens	Idade: 19,97 anos (18-22); Sexo: 100% Masculino	58
PROUD <sup>33</sup>	ECR	TDF/FTC	PrEP imediata X PrEP postergada	Não reportado	Retal	Inglaterra	HSH	Idade: 35 anos; Sexo: 100% Masculino	545
TDF2 <sup>25, 29</sup>	ECR	FTC/TDF	PrEP diária X Placebo	80%	Vaginal/peniano	Botsuana	Homens e mulheres heterossexuais	Idade: 18-39 anos; Sexo: 45,8% Feminino; 54,2% Masculino	1219
VOICE <sup>19</sup>	ECR	TDF/FTC e TDF (dois braços ativos)	PrEP diária X Placebo	30%	Vaginal	África do Sul, Uganda e Zimbábue	Mulheres	Idade: 24 anos (18-40); Sexo: 100% Feminino	4969
Estudo de Segurança na África Ocidental <sup>32, 49</sup>	ECR	TDF	PrEP diária X Placebo	Não reportado	Vaginal	Nigéria, Camarões e Gana	Mulheres	Idade: 18-34 anos; Sexo: 100% Feminino	936

\*Adaptado de Fonner *et al.*<sup>13</sup>



### Avaliação da qualidade metodológica do estudo selecionado

A avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática selecionada, Fonner et al<sup>13</sup>, baseou-se na aplicação do escore de AMSTAR<sup>14</sup>, que é uma ferramenta para avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas. Os resultados e comentários da avaliação encontram-se na tabela 2.

**TABELA 3 – TABELA DE AVALIAÇÃO CRÍTICA**

<b>Questão 1</b>	<b>Resposta</b>
1. Um projeto foi definido a priori? A questão de pesquisa e os critérios de inclusão foram estabelecidos antes da realização do estudo.	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem resposta ( ) Não aplicável
<b>Comentário</b>	
Conforme trecho da introdução: “(...) To date, no systematic assessment of PrEP’s effectiveness across populations exists. We conducted this systematic review and meta-analysis of the effectiveness of oral PrEP containing TDF for all people at substantial risk of HIV.(...)” e critérios de inclusão descritos na seção métodos: “(...)For inclusion, a study had to: 1) be a randomized controlled trial (RCT), an open-label extension (OLE), or a demonstration project evaluating oral PrEP containing TDF to prevent HIV infection; 2) measure one or more key outcomes, comparing those randomized to PrEP versus placebo or those receiving PrEP versus no PrEP use (i.e., delayed PrEP); and 3) be published in a peer-reviewed journal or presented at a scientific conference between January 1, 1990 and April 15, 2015.(...)”	
<b>Questão 2</b>	<b>Resposta</b>
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo? Havia pelo menos dois avaliadores independentes e foi estabelecido um consenso para as eventuais divergências encontradas.	( ) Sim (X) Não ( ) Sem resposta ( ) Não aplicável
<b>Comentário</b>	
Não foi possível replicar a seleção de estudos, porque não foi disponibilizada a estratégia de busca. Havia dois avaliadores independentes, no entanto não foram apresentados critérios para resolução das divergências.	
<b>Questão 3</b>	<b>Resposta</b>
Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura? Pelo menos duas fontes eletrônicas foram pesquisadas. O relatório inclui a data e os bancos de dados utilizados (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE), as palavras chave e/ou termos MeSH e, sempre que possível, fornecer a estratégia de busca. A pesquisa foi complementada por literatura cinzenta e busca manual por: resenhas, livros-texto, registros especializados, consulta a especialistas, outros conteúdos atuais e revisão das referências dos estudos encontrados.	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem resposta ( ) Não aplicável
<b>Comentário</b>	
Sim, de acordo com o descrito na seção métodos: “(...) Our search strategy included electronic databases, scientific conference websites and secondary searching of included studies. We searched PubMed, CINAHL, and EMBASE using predetermined search terms (available from authors upon request). For conferences, we searched abstracts from the International Aids Conference (IAC), Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention (IAS), and Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). For IAS/IAC, we searched conferences from 2006-2014. For CROI, only abstracts from 2014 and 2015 were	



*publicly available. We also conducted iterative secondary reference searching on all included studies”.*

<b>Questão 4</b>	<b>Resposta</b>
O <i>status</i> de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão? Os autores declararam que procuraram por relatórios, independentemente do seu tipo de publicação. Os autores indicaram se foram ou não excluídos quaisquer relatórios (desde revisão sistemática), com base no estado de publicação, idioma, e etc.	( ) Sim (X) Não ( ) Sem resposta ( ) Não aplicável

**Comentário**

Não há menção de busca de literatura cinzenta

<b>Questão 5</b>	<b>Resposta</b>
Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)? A lista de estudos incluídos e excluídos foi apresentada.	( ) Sim (X) Não ( ) Sem resposta ( ) Não aplicável

**Comentário**

Foi apresentada a lista de estudos incluídos, de acordo com Figura 1 (fluxograma PRISMA), mas não a lista de estudos excluídos.

<b>Questão 6</b>	<b>Resposta</b>
Foram apresentadas as características dos estudos incluídos? De uma forma agregada, como uma tabela, foram fornecidos os dados dos estudos originais, tais como: participantes, intervenções e resultados. A gama de características em todos os estudos analisados como, por exemplo, idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças foram apresentadas.	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem resposta ( ) Não aplicável

**Comentário**

Sim, de acordo com a tabela 1 – lista de estudos incluídos

<b>Questão 7</b>	<b>Resposta</b>
A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada? “ <i>A priori</i> ”, foram fornecidos métodos de avaliação (por exemplo, para os estudos de eficácia ou efetividade, caso o autor tenha optado por incluir apenas os estudos controlados randomizados, duplo-cegos, com placebo e que abordem sigilo da alocação, como critérios de inclusão), para outros tipos de estudos relevantes.	( ) Sim ( ) Não (X) Sem resposta ( ) Não aplicável

**Comentário**

Não há menção à avaliação da qualidade dos estudos, embora não se tenha tido acesso a eventuais anexos da publicação

<b>Questão 8</b>	<b>Resposta</b>
A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões? Os resultados de qualidade do rigor metodológico e científico foram considerados na análise e nas conclusões da revisão e, explicitamente, na formulação das recomendações.	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem resposta ( ) Não aplicável

**Comentário**

Sim, conforme trecho da conclusão: “(...) *Findings demonstrate oral PrEP containing TDF is effective in reducing risk of HIV infection among various populations. There is little evidence of risk compensation and adverse safety events. For outcomes with few events, including drug resistance and reproductive health outcomes, active surveillance is needed. Surveillance for safety is also warranted for PrEP users not adequately represented in clinical trials, including adolescents, people with underlying comorbidities*



*affecting renal function, and transgender people. PrEP uptake and adherence among people at substantial risk for HIV are key determinants of impact. (...)*

<b>Questão 9</b>	<b>Resposta</b>
Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados? Para os resultados agrupados, foi feito um teste para garantir que os estudos podiam ser associados e que avaliasse a homogeneidade (ou seja, teste de qui-quadrado de homogeneidade, I <sup>2</sup> ). Se heterogêneos, um modelo de efeitos aleatórios foi usado e/ou foi levado em consideração à adequação clínica da combinação (ou seja, foi adequado combinar?)	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem resposta ( ) Não aplicável
<b>Comentário</b>	
Sim, de acordo com Tabela 3 e Tabela 4	
<b>Questão 10</b>	<b>Resposta</b>
A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada? Na avaliação de viés de publicação incluiu uma combinação gráfica auxiliar (por exemplo, gráfico de funil, ou outros testes disponíveis) ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão de Egger).	( ) Sim (X) Não ( ) Sem resposta ( ) Não aplicável
<b>Comentário</b>	
Não houve avaliação do viés de publicação.	
<b>Questão 11</b>	<b>Resposta</b>
Foram declarados os conflitos de interesses? As potenciais fontes de financiamento do estudo foram claramente expostas tanto na revisão sistemática como nos estudos incluídos.	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem resposta ( ) Não aplicável
<b>Comentário</b>	
Sim, de acordo com a menção na seção de agradecimentos: "(...)We also thank the Bill & Melinda Gates Foundation for providing funding for this effort (...)"	

### **Score obtido: 6/11**

Embora o escore AMSTAR não tenha sido desenvolvido para fornecer dados quantitativos, o resultado obtido pela revisão sistemática de Fonner *et al*<sup>13</sup> não invalida os seus achados, uma vez que houve avaliação de heterogeneidade dos estudos, utilização da qualidade dos estudos na formulação de conclusões e inclusão das características dos estudos. As possíveis falhas na busca de estudos potencialmente elegíveis foram resolvidas através de contato com o autor do estudo, realizando nova busca em bases de dados indexadas e aumentando o período de cobertura da pesquisa, até 15 de julho de 2016, sem restrição de língua ou tipo de estudo.



## Síntese do resultado por desfecho

### *i. Infecção pelo HIV*

A infecção pelo HIV foi mensurada em 11 ECR comparando PrEP ao placebo, 3 ECR comparando PrEP a “não-PrEP” (ex: PrEP postergada, ou “sem comprimidos”) e em três estudos observacionais.

Entre os estudos controlados por placebo (Tabela 3, Figura 3), o resultado da metanálise demonstrou redução de 51% do risco de adquirir a infecção pelo HIV comparando PrEP ao placebo (Risco Relativo (RR) = 0,49, IC 95% :0,33 a 0,73, p=0,001).

Resultados da meta-regressão sugerem que a adesão é um fator significativo da eficácia da PrEP (coeficiente de regressão=-0,02, p<0,001) (Tabela 3, Figura 3). Quando estratificada pela adesão, a heterogeneidade geral foi reduzida fortemente. PrEP foi mais eficaz em estudos com adesão mais alta, nos quais o risco de adquirir HIV foi reduzido em 70% (RR=0,30, IC 95%: 0,21 a 0,45, p<0,001).

A redução na incidência de HIV também foi encontrada em estudos observacionais (Tabela 4).

Quando estratificada pelo modo de transmissão do HIV, PrEP mostrou eficácia semelhante entre os grupos (coeficiente= 0,47, p=0,36) (Tabela 3). O risco relativo de adquirir o HIV comparando PrEP ao placebo nas exposições retais foi de 0,34 (IC 95%: 0,50 a 0,80; p=0,01) e de 0,54 (IC 95%:0,32 a 0,90, p=0,02) para exposições penianas/vaginais.

A Tabela 5 indica a redução de risco pelo uso de PrEP por grupos populacionais nos oito principais estudos de eficácia realizados mundialmente.

Com relação à efetividade, não foi encontrada diferença significativa entre sexo, regimes e doses. Contudo, o uso de PrEP intermitente foi limitado a um estudo.

Entre os diferentes regimes de PrEP (TDF x TDF/FTC), resultados da meta-regressão sugerem que PrEP com tenofovir isoladamente é tão eficaz quanto regimes com a associação entre TDF/FTC (meta-regressão - valor de p=0,88). A constatação de que TDF e TDF/FTC tem eficácia comparável em metanálise é consistente com dois ensaios clínicos controlados por placebo que compararam os regimes diretamente em populações heterossexuais<sup>16,17</sup> e com um estudo comparando os dois regimes de PrEP, também entre casais heterossexuais<sup>18</sup>.

Em apenas um estudo (“*US Safety*” - Estudo de Segurança do CDC) se avaliou PrEP exclusivamente com TDF entre homens que fazem sexo com homens, com poucos eventos



observados, não gerando informação necessária para embasar a recomendação do uso exclusivo de TDF como PrEP para HSH e/ou extrapolar para pessoas transexuais e travestis.

Não há informações de estudos sobre PrEP nos quais se avalie a possibilidade de utilização de lamivudina (3TC), um antirretroviral da classe dos inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo como alternativa a FTC, ainda que estudos de eficácia para tratamento de HIV demonstrem que 3TC e FTC sejam equivalentes para supressão viral.

**TABELA 4 – RESULTADOS DA METANÁLISE E METARREGRESSÃO AVALIANDO EFETIVIDADE DE PREP\***

Tabela 3: Resultados da Metanálise avaliando efetividade de PrEP para prevenção do HIV em subgrupos e resultados da metaregressão avaliando o impacto de características de subgrupos na efetividade								
Análise	Resultados da Metanálise					Resultados da Metaregressão (MR)		
	Núm. de estudos	N Total	RR (95% IC)	Valor-p	I <sup>2</sup>	Coefficiente da MR	Erro standard MR	Valor-p MR
<b>ECR comparando PrEP x Placebo</b>								
Total	10	17423	0,49 (0,33-0,73)	0,001	70,9	--)	(--)	(--)
<b>Modo de transmissão</b>								
Retal	4	3166	0,34 (0,15-0,80)	0,01	29,1	ref	(--)	
Vaginal/peniana	6	14252	0,54 (0,32-0,90)	0,02	80,1	0,47	0,51	0,36
<b>Adesão</b>								
Alta (>70%)	3	6149	0,30 (0,21-0,45)	<0,001	0	-1,14	0,23	
Média (41-70%)	2	4912	0,55 (0,39-0,76)	<0,001	0	-0,55	0,21	<0,001
Baixa (<40%)	2	5033	0,95 (0,74 - 1,23)	0,7	0	ref	(--)	0,01
<b>Sexo biológico</b>								
Masculino	7	8704	0,38 (0,25-0,60)	<0,001	34,5	ref	(--)	
Feminino	6	8714	0,57 (0,34-0,94)	0,03	68,3	0,46	0,35	0,19
<b>Idade</b>								
< 25 anos	3	2997	0,71 (0,47-1,06)	0,09	20,5	ref	(--)	
> 25 anos	3	6291	0,45 (0,22 - 0,91)	0,03	72,4	0,45	0,42	0,29
<b>Regime</b>								
TDF	5	8619	0,49 (0,28-0,86)	0,001	63,9	ref	(--)	
FTC/TDF	7	11381	0,51 (0,31-0,83)	0,007	77,2	0,06	0,4	0,88
<b>Dose</b>								
Diária	8	16951	0,54 (0,36-0,81)	0,003	73,6	ref	(--)	
Intermitente	1	400	0,14 (0,03-0,63)	0,01	0	-1,32	0,9	0,14
<b>ECR comparando PrEP X não-PrEP</b>								
Total	2	723	0,15 (0,05-0,46)	0,001	0	(--)	(--)	(--)

\*Adaptado de Fonner *et al.*<sup>13</sup>



**TABELA 5 – RESULTADOS DE INFECÇÃO PELO HIV EM ESTUDOS OBSERVACIONAIS\***

<b>Tabela 4: Resultados de infecção pelo HIV em Estudos Observacionais</b>				
<b>Estudo</b>	<b>N</b>	<b>Tx de incidência de HIV não-PrEP</b>	<b>Tx de incidência de HIV - OLE PrEP</b>	<b>Comparação</b>
Bangkok Tenofovir OLE	787	0,7 infecções/100 PY (95% CI:0,5-1,0)	0,5 infecções/100 PY (95% CI:0,02-2,3)	Braço placebo do OLE
iPrEX OLE	1603	2,6 infecções por 100 PY (95% CI:3,2-7,6)	1,8 infecções por 100 PY (95% CI:1,3,2-2,6)	Não-PrEP X PrEP
Partners Demonstrativo	1013	5,3 infecções por 100 PY (95% CI:3,2-7,6)	0,2 infecções por 100 PY (95% CI:0,0-1,3)	Simulada para OLE

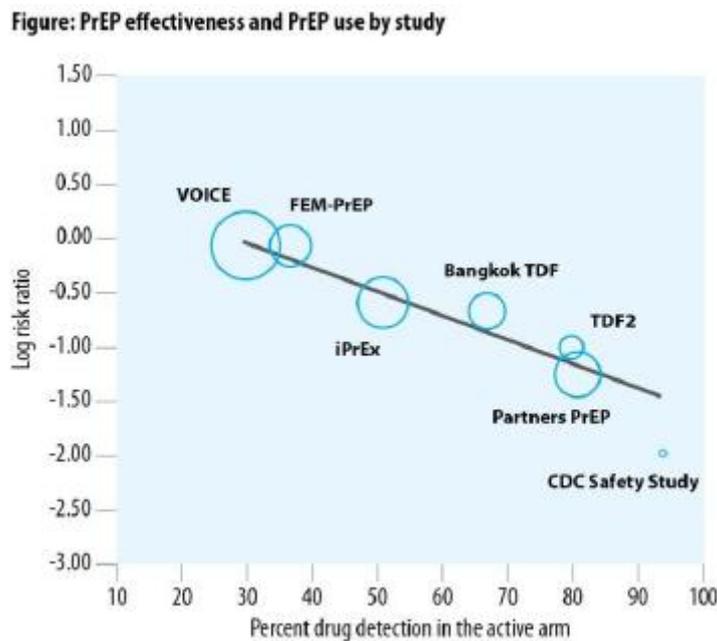
\*Adaptado de Fonner *et al.*<sup>13</sup>

**TABELA 6 – USO DE PREP E REDUÇÃO DE RISCO ENTRE POPULAÇÕES**

<b>ESTUDOS (ECR)</b>	<b>POPULAÇÃO</b>	<b>REDUÇÃO DE RISCO GERAL AO HIV</b>
IPREX	HSH E MULHERES TRANS	44%
PARTNERS PREP	HOMENS/ MULHERES	84% / 66%
TDF2	HOMENS E MULHERES	62%
BAGKOK TDF	PESSOAS QUE USAM DROGAS INJETÁVEIS	49%
IPERGAY	HSH	86%
PROUD	HSH	86%
FEM- PREP	MULHERES	6%
VOICE	MULHERES	-4%



FIGURA 3 - EFETIVIDADE E USO DE PREP POR ESTUDO\*



\*Fonner *et al.*<sup>13</sup>

## ii. Eventos adversos

Dados sobre eventos adversos foram apresentados em 10 ECR controlados por placebo. Nestes estudos, a proporção de eventos adversos comparando PrEP ao placebo foi similar (OR=1,01; IC 95%: 0,99 a 1,03; p=0,27). Não foram observadas diferenças entre os subgrupos estratificados por modo de transmissão, adesão, sexo, regime, dose ou idade (Tabela 6).

Em 11 ECR controlados por placebo nos quais se registraram qualquer evento adverso grau 3 ou 4, a proporção de eventos não foi diferente entre os grupos de PrEP e placebo (RR=1,02, IC 95%: 0,92 a 1,13, p=0,76). Não foram observadas diferenças significativas entre os subgrupos avaliados (Tabela 6).

Em vários estudos reportaram-se reduções pequenas e subclínicas da função renal entre os usuários de PrEP<sup>19,20</sup>, contudo na maioria das vezes a função renal retornou ao normal após a interrupção de PrEP. Adicionalmente, em alguns estudos se reportaram redução pequena e subclínica da função hepática<sup>21,22</sup> e da densidade mineral óssea durante uso da PrEP<sup>23,24</sup>.



Ainda assim, a profilaxia apresenta uma relação risco-benefício favorável, pois na ausência de PrEP e uma vez infectado pelo HIV, o vírus apresenta toxicidade óssea direta<sup>25</sup>, que combinada com a terapia antirretroviral ao longo da vida está associada à 3 a 4 vezes maior perda de densidade mineral óssea em comparação com PrEP<sup>26</sup>.

**TABELA 7 – RESULTADOS DA METANÁLISE SOBRE EVENTOS ADVERSOS DE PREP\***

Tabela 5: Resultados da Metanálise sobre os efeitos de PrEP em qualquer evento adverso									
Análise	Qualquer evento adverso				Qualquer evento adverso 3 ou 4				
	Núm. de estudos	RR pooled/partilhado (95% IC)	valor - p	I <sup>2</sup>	Núm. de estudos	RR pooled/partilhado (95% IC)	valor - p	I <sup>2</sup>	
<b>ECR comparando PrEP x Placebo</b>									
Total	10	1,01 (0,99-1,03)	0,27	38,1	11	1,02 (0,92-1,13)	0,76	16,5	
<b>Modo de infecção</b>									
Retal	3	1,01 (0,97-1,06)	0,6	6	5	1,09 (0,84-1,41)	0,52	19	
Vaginal/peniana	7	1,01 (0,99-1,04)	0,39	51,6	6	1,00 (0,88-1,15)	0,96	28,9	
<b>Adesão</b>									
Baixa	2	0,97 (0,87-1,08)	0,6	85,6	2	1,08 (0,71-1,64)	0,71	58	
Média	2	1,01 (0,98-1,04)	0,46	13,9	2	0,95 (0,82-1,10)	0,48	0	
Alta	2	1,02 (0,99-1,04)	0,23	28,4	3	1,05 (0,78-1,39)	0,76	51,9	
<b>Sexo biológico</b>									
Masculino	2	1,00 (0,98-1,03)	0,85	0	4	1,07 (0,83-1,39)	0,59	22,8	
Feminino	3	1,00 (0,92-1,07)	0,92	80,2	2	1,08 (0,71-1,64)	0,71	58	
<b>Regime</b>									
TDF	4	0,98 (0,92-1,04)	0,47	88,5	3	0,95 (0,80-1,13)	0,56	54,1	
FTC/TDF	8	1,02 (1,00-1,04)	0,06	0	10	1,07 (0,94-1,21)	0,32	17,4	
<b>Dose</b>									
Diária	9	1,00 (0,97-1,03)	0,78	65,6	9	1,01(0,91-1,13)	0,81	21,2	
Intermitente	3	1,05 (0,99-1,11)	0,14	0	3	1,14 (0,60-2,18)	0,7	0	
<b>Idade</b>									
Não houve dado estratificado por idade									
<b>ECR comparando PrEP x Não-PrEP</b>									
Total	Não houve dado reportado (PROUD e Estudo de Segurança CDC)								

\*Adaptado de Fonner *et al.*<sup>13</sup>

### **iii. Resistência ao medicamento**

Em seis estudos foram mensurados e reportados casos de resistência a TDF ou FTC, identificadas usando exames de genotipagem padronizados<sup>15-17,21,22,27</sup>. Nesses estudos, oito indivíduos (18%) entre 44 com infecção aguda pelo HIV no momento da seleção apresentaram mutações de resistência ao TDF ou FTC, compreendendo duas mutações entre os randomizados para o grupo do placebo e seis para o grupo de PrEP.



Adicionalmente, seis casos (2%) de resistência ao TDF ou FTC ocorreram entre 533 casos de infecção pelo HIV nos braços do estudo pós randomização, incluindo cinco mutações ao FTC entre os randomizados para PrEP e uma mutação no braço placebo.

Quando comparado PrEP (qualquer regime) e o placebo, o risco de desenvolver mutações de resistência ao TDF e/ou FTC, entre aqueles com infecção aguda no momento da inclusão no estudo, é significativamente maior no grupo de PrEP versus o do placebo (RR= 3,34; IC 95%: 1,11 a 10,06; p=0,03).

Entre os participantes que soroconverteram após a randomização, infecção resistente a FTC ou TDF foi incomum, deixando pouco poder para acessar o risco relativo. Nenhum dos indivíduos que soroconverteram apresentaram resistência a TDF em ambos os braços. Não houve aumento estatisticamente significativo na proporção de novas infecções com mutações de resistência a FTC e TDF comparando PrEP e placebo (RR= 3,14; IC 95%: 0,53 a 18,52; p=0,21) entre os que apresentaram soroconversão ao HIV após a randomização. Os resultados não diferem significativamente quando estratificados por tipo de mutação e regime de PrEP.

A revisão sistemática de literatura apresentada aponta, ainda, que se não houvesse a opção de PrEP, mais infecções por HIV ocorreriam, o que acarretaria, com a terapia ao longo da vida, um risco anual de resistência ao medicamento variando entre 5% e 20%. Espera-se que os níveis de resistência a drogas que possam vir a ocorrer por prevenção da infecção pelo HIV com PrEP sejam menores do que se o HIV não for controlado, como previsto por modelagem matemática<sup>28,29</sup>.

#### **iv. Comportamento sexual**

O uso de preservativo foi reportado em cinco ECR comparando PrEP e placebo<sup>15-17,22,30</sup>, em três ECR comparando PrEP e não PrEP<sup>31-33</sup>, um estudo observacional<sup>34</sup> e em uma análise longitudinal<sup>35</sup>. Devido à heterogeneidade nas metodologias para quantificação de uso de preservativos entre os estudos, não foi possível realizar metanálise. No entanto, demonstra-se consistentemente não haver diferença no uso de preservativos entre os braços e ainda aumento no uso do preservativo em outros estudos. Entre os estudos em que se comparam PrEP com não-PrEP, que refletem com mais precisão cenários da vida real do que ECR controlados com placebo, também não foi encontrada nenhuma mudança no uso de preservativos em ambos os braços ou discreto aumento no uso de preservativos ao longo do tempo<sup>32,33,36</sup>.



Em oito ensaios controlados por placebo, dois ECR de comparação entre PrEP com não-PrEP e três estudos observacionais foi examinado o número de parcerias sexuais. Assim como no uso do preservativo, dada à heterogeneidade, não foi possível realizar metanálise. No entanto, nos resultados entre os estudos não foi observada nenhuma evidência de que a PrEP tenha impactado no número relatado de parcerias sexuais. Entre os ECR controlados por placebo, muitos encontraram ainda pequenas reduções no número de parceiros sexuais relatadas ao longo do tempo<sup>22,27,37</sup> ou nenhuma mudança entre os braços dos estudos<sup>15,16,38</sup>.

### **Qualidade da evidência**

A qualidade da evidência é alta para os quatro desfechos analisados (a saber: infecção pelo HIV; eventos adversos, resistência aos medicamentos e comportamento sexual), indicando eficácia, segurança e efetividade da incorporação do TDF/FTC como esquema preferencial para PrEP entre pessoas sob maior risco de infecção pelo HIV.

## **7. INFORMAÇÕES ECONÔMICAS**

- **Preço unitário**

PrEP como Tenofovir (TDF) 300mg + Entricitabina (FTC) 200mg:

Preço unitário considerado: US\$ 0,75/comprimido (US\$ 276,00/profilaxia/ano), conforme proposta da Gilead®, de janeiro de 2016.

- **Estimativa de necessidade/capacidade de uso de PrEP**

Em estudo sobre estimativa da porcentagem e número de adultos com indicação para PrEP nos EUA<sup>39</sup>, em 2015, apontou-se que, entre homens que fazem sexo com homens, com idade de 18-59 anos e que reportaram atividade sexual nos últimos 12 meses, aproximadamente 25% teriam indicação para PrEP, comparativamente à cerca 18% das pessoas que usam drogas injetáveis e 0,4% dos adultos heterossexuais ativos. Tais porcentagens de indicação de PrEP são consistentes com os números de novas infecções pelo HIV entre esses mesmos grupos.



Ainda assim, a proposição de estimativas de número de beneficiários para PrEP apresenta uma série de limitações, a saber: (i) dificuldade em definição do número de pessoas pertencentes a esses grupos mais vulneráveis e (ii) dificuldade em identificar aqueles com práticas sexuais de maior risco, como o não-uso de preservativos ou parcerias múltiplas. Essas definições são inerentemente complexas devido ao fato de pertencerem a grupos mais discriminados e estigmatizados socialmente e, também, à falta de indicadores de base populacional sobre as práticas de risco desses grupos.

No cenário brasileiro, estima-se a necessidade de cerca de 7.000 profilaxias para o primeiro ano de implementação de PrEP, em um universo de cerca de 33.800 ao longo de 5 anos.

Esse quantitativo de profilaxias foi estabelecido de acordo com estimativa de necessidade e capacidade de iniciar uso de PrEP, tendo como base populacional o grupo de HSH e levando em consideração os últimos dados do IBGE; de estudo de prevalência de HIV entre HSH<sup>8</sup> e dados do estudo demonstrativo de PrEP em curso no país (PrEP Brasil)<sup>40</sup>. O racional da estimativa encontra-se anexo a este documento (**Anexo 1**).

Considerando o câmbio a R\$3,94 (indicação SPO/MS para 2017), estimamos a aquisição de 2.520.000 comprimidos no valor total de R\$ 7.612.080,00, de forma a possibilitar a cobertura estimada de 7.000 profilaxias por cerca de 12 meses.

Esse número de profilaxias condiz também com a possibilidade de atendimento de pelo menos um serviço de referência em todas as unidades federativas/regiões metropolitanas, aptos a realizar PrEP de acordo com o recente PCDT, e segue a tendência de inclusão de usuários no primeiro ano, tal como outros países<sup>41</sup>.

- **Custo-efetividade**

Estudo apresentado por pesquisadores da Fiocruz<sup>42</sup>, na última Conferência Internacional de Aids, utilizou o modelo internacional de prevenção e tratamento do HIV (*Cost-Effectiveness of Preventing Aids Complications* - CEPAC) para simular resultados clínicos, custos e a razão incremental de custo-efetividade (RICE) do uso de TDF/FTC diário por HSH e mulheres transgênero sob alto risco no Brasil, com as seguintes características:

- Tipo de estudo: Análise custo-efetividade incremental
- Tecnologia/intervenção: PrEP diária, na forma de TDF/FTC
- Comparador: sem-PrEP



- População-alvo: HSH e mulheres transexuais
- Desfecho avaliado: risco de infecção pelo HIV durante a vida e anos de vida salvos
- Horizonte temporal: "lifetime"/expectativa de vida da coorte
- Duração de cada ciclo: 1 mês
- Taxa de desconto: 3%
- Perspectiva: SUS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais
- Modelo: *Cost-Effectiveness of Preventing Aids Complications* (CEPAC) -International
- Tipos de custos usados no modelo: drogas (antirretrovirais, PrEP, profilaxias para infecções oportunistas, tratamento de infecções oportunistas), testagem (teste anti-HIV, creatinina, CD4, carga viral), consultas.
- Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose: 365 comprimidos anuais (1 dose ao dia)
- Busca por evidência: busca na literatura
- Origem dos dados econômicos: Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais/Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Infectologia/Fiocruz
- Origem dos dados de efetividade: ECR
- Razão de custo-efetividade incremental: US\$ 460/ano de vida salvo (2015)
- Análise de sensibilidade: Sim, one-way e multi-way
- Resultado das análises de sensibilidade: Resultados são robustos à variação dos principais parâmetros, incluindo eficácia e custo de PrEP, idade inicial da coorte, frequência de testagem para o HIV na estratégia PrEP e sem-PrEP. PrEP foi mais efetiva e barata que sem-PrEP quando a eficácia foi  $\geq 98\%$ , a incidência foi  $\geq 8.1$  infecções/100 pessoas-ano, e quando PrEP só foi usada até a idade de 50 anos. PrEP se tornou não custo efetiva (RICE > PIB per capita) quando a incidência foi  $\leq 0.43$  infecções/100 pessoas-ano.

Na comparação de PrEP versus "sem-PrEP", o uso de PrEP diminuiu risco de infecção pelo HIV durante a vida em 80%. O uso de PrEP também aumentou a expectativa de vida descontada de 20,7 anos sem-PrEP para 23,0 anos com PrEP, ou seja, de 2,3 anos e aumentou os custos médicos ao longo da vida de US\$ 4,090 sem-PrEP para US\$ 5,130 com PrEP. A RICE de PrEP foi de US\$ 460 por ano de vida ganho. Se definirmos uma estratégia como custo-efetiva segundo a sugestão da Organização Mundial de Saúde (ou seja, uma estratégia é custo-



efetiva se sua RICE < PIB per capita), PrEP no contexto do Brasil pode ser considerada custo-efetiva pois US\$ 460/ano de vida ganho correspondem a <4% do PIB per capita do Brasil.

PrEP permaneceu custo-efetiva sob a variação de outros parâmetros-chave, incluindo seu custo e eficácia, a idade inicial da coorte e a frequência de testes de HIV. Quando PrEP foi utilizado até 50 anos de idade somente (em contraposição ao cenário base no qual se assumiu o uso de PrEP por toda a vida), não só PrEP aumentou a expectativa de vida como também diminuiu os custos médicos, de modo que gerou uma economia dos recursos. Em contrapartida, quando a incidência do HIV foi  $\leq 0,24$  infecções/100 pessoas-ano, a RICE de PrEP excedeu o PIB per capita do Brasil, tornando-se não custo-efetivo.

Os autores concluem que PrEP é custo-efetiva entre HSH e mulheres transgêneros de alto risco no Brasil. Esses resultados reforçam outros resultados positivos já encontrados nos estudos demonstrativos de PrEP e justificam a implementação de uma política de PrEP para essas populações sob risco aumentado para o HIV no país.

Apesar do estudo em questão não abarcar todas as populações prioritárias para PrEP segundo as recomendações brasileiras, seus dados apontam que PrEP deixa de ser custo-efetiva apenas quando a incidência de HIV for  $\leq 0,43\%$ . Nesse sentido, poderíamos extrapolar o custo-efetividade do uso da PrEP para as demais populações que apresentam prevalências ao HIV superior a 4,9%, tal como é a característica da epidemia concentrada brasileira.

Outros estudos de custo-efetividade<sup>43</sup> internacionais também apoiam o uso de PrEP em populações com alta incidência, para se alcançar menores taxas de detecção do HIV.

Estudos utilizando modelagens para calcular impacto do uso de PrEP, entre HSH sob alto-risco nos EUA, indicam que com 50% de cobertura e adesão à PrEP, poder-se-ia reduzir as infecções pelo HIV em 29% em 20 anos<sup>44</sup>. Outro modelo de impacto do uso de PrEP por heterossexuais em Botswana, onde já se alcançou altos níveis de supressão viral entre pessoas que vivem com HIV, estima-se que o uso de PrEP poderia reduzir ao menos 39% de novas infecções em um período de 10 anos<sup>45</sup>.

Cabe destacar, mais uma vez, que PrEP é uma estratégia complementar a outros métodos de prevenção ao HIV, que incluem diagnóstico precoce e tratamento da infecção pelo HIV para atingir supressão viral e o uso consistente de preservativo, para citar alguns. Nesse sentido, PrEP não é a única estratégia de prevenção disponível a essas populações de maior risco, mas parte importante para um desfecho protetor.



## 8. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

No contexto global, a associação de tenofovir e entricitabina como profilaxia pré-exposição foi aprovada pelas agências reguladoras nos Estados Unidos (Food and Drug Administration - FDA) em julho de 2012, no Quênia e na África do Sul em dezembro de 2015, no Canadá, em fevereiro de 2016 e no Peru em abril de 2016.

O órgão regulador francês (Agence Nationale de Sécurité du Médicament - ANSM) já havia aprovado a utilização temporária de PrEP (Recommandations Temporaire d'Utilisation - RTU) e, mais recentemente, no último mês de julho de 2016, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recomendou a concessão de autorização para comercialização do TRUVADA® aos 28 Estados membros da União Europeia, Noruega e Islândia. Outros procedimentos regulatórios estão em curso na Austrália e Tailândia.

## 9. IMPLEMENTAÇÃO

Considerando as evidências para a incorporação de tenofovir associado a entricitabina (TDF/FTC 300/200mg) como PrEP no Sistema Único de Saúde, o Ministério da Saúde constituiu comitê assessor de especialistas que elaborou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a implantação da Profilaxia Pré-Exposição ao HIV (PCDT PrEP), sob análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).

Neste documento de referência estão estabelecidos: as populações prioritárias e os critérios de indicação da PrEP; os procedimentos para avaliação clínica e laboratorial inicial e de seguimento e a definição do esquema antirretroviral para PrEP.

O comitê assessor também foi consultado para a construção dos instrumentos de monitoramento clínico de PrEP. Foram elaboradas fichas de primeiro atendimento e acompanhamento aos usuários de PrEP, levando em consideração a necessidade de indicadores *baseline*, de processo e critérios para a avaliação de risco.

Paralelamente à elaboração do PCDT e dos instrumentos, também estão sendo definidos os planos de implementação e monitoramento da PrEP em serviços do SUS (conforme Marco Lógico da Figura 4).

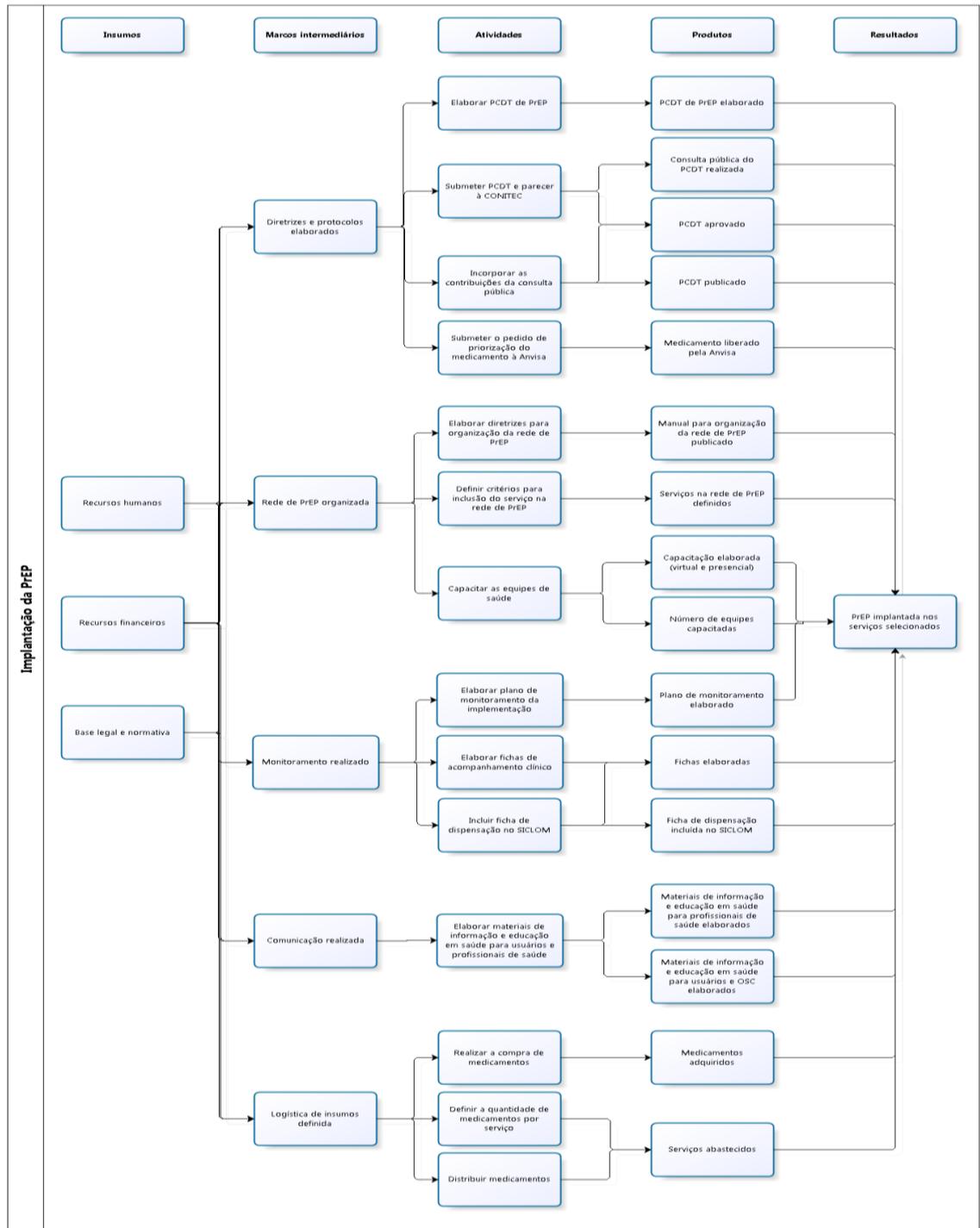


Figura 4 - Marco lógico para o monitoramento da implementação de PrEP no SUS



A implementação inicial de PrEP deverá ocorrer em pelo menos um serviço de referência por unidade federativa, dando prioridade àqueles com experiência em prevenção de IST e/ou que tenham participado de estudos no tema (ensaios randomizados ou projetos demonstrativos em PrEP)<sup>i</sup>.

Serão priorizados na fase de implementação de PrEP os seguintes modelos de serviço do SUS:

- Centros de Testagem e Aconselhamento em IST, HIV/Aids e Hepatites Virais (CTA) - serviços de saúde que realizam ações de diagnóstico e prevenção de doenças sexualmente transmissíveis. Nesses serviços, é possível realizar testes para HIV, sífilis e hepatites B e C. A estratégia de PrEP será combinada a outras ações de prevenção já realizadas pelos CTA, além da testagem, como por exemplo a disponibilização de informações e insumos de prevenção (camisinhas masculinas e femininas, gel lubrificante, etc.);
- Serviços Ambulatoriais Especializados em IST e HIV/Aids (SAE) - Os serviços ambulatoriais em HIV e aids são serviços de saúde que realizam ações de assistência, prevenção e tratamento às pessoas vivendo com HIV ou aids. Estes serviços possuem diferentes configurações institucionais: são ambulatórios gerais ou de especialidades, ambulatórios de hospitais, unidades básicas de saúde, postos de saúde, policlínicas e serviços de assistência especializados. Na implementação de PrEP, os SAE serão locais privilegiados para acessar casais sorodiscordantes ou outras pessoas que venham buscar o serviço para testagem e tratamento de ISTs.

A experiência de implementação da profilaxia pós-exposição (PEP) ao HIV no contexto brasileiro traz algumas lições aprendidas e possibilidades de projeção para o atual desafio na implementação da PrEP como política de saúde pública. A PEP para exposição sexual consentida foi introduzida em 2010 e desde então tem tido sua disseminação e expansão gradativa no país. Nacionalmente, houve um crescimento no número de dispensações de PEP de 1.095 em 2011, um ano após sua incorporação, para 18.559 prescrições em 2015 (aproximadamente 18 vezes mais).

---

<sup>i</sup> Atualmente, existem sete projetos demonstrativos em PrEP financiados ou em parceria com o Ministério da Saúde, nos seguintes estados da federação: BA, CE, MG, PR, RJ, RS e SP.



Sabe-se que os usuários de PEP sexual consentida de repetição podem ser candidatos à PrEP, uma vez que indicam a ocorrência de práticas sexuais de risco repetidas. Levantamento realizado pelo Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde indica que nos últimos dois anos (01 de agosto de 2014 – 01 de agosto de 2016), 2.648 pessoas buscaram PEP por mais de uma vez nos serviços de saúde brasileiros. Desse modo, a PrEP poderia ser uma estratégia de prevenção adicional a ser oferecida para parte desses usuários.

Propõe-se, portanto, que a atual implementação de PrEP ocorra de forma gradual, abarcando um número menor de pessoas no primeiro ano e prevendo sua expansão, nos próximos 5 anos, de acordo com a disseminação dos conhecimentos sobre PrEP entre usuários e equipes de saúde, capacidade de atendimento dos serviços e incremento orçamentário.

Quanto às orientações para os serviços, será elaborado documento de diretrizes para organização da rede de PrEP e, a partir dele, estabelecer centros de treinamento para PrEP em cada região do país, padronizando metodologia e conteúdo.

Em termos de possíveis novas pesquisas a serem realizadas sobre profilaxia pré-exposição ao HIV, poderiam ser investigados novos esquemas de antirretrovirais como alternativas para a atual combinação disponível de PrEP. Por exemplo, faltam evidências sobre a eficácia, segurança e efetividade da utilização de lamivudina (3TC) no lugar da entricitabina (FTC), como prevenção ao HIV, uma vez que já são intercambiáveis para o tratamento.

## **10. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A solicitação da incorporação de tenofovir associado à entricitabina (TDF/FTC 300/200mg) como PrEP no SUS é subsidiada pelas evidências científicas que demonstram a eficácia em reduzir o risco de aquisição da infecção pelo HIV em segmentos populacionais específicos. Essa intervenção não está associada a um aumento significativo de eventos adversos, resistência aos medicamentos e alteração no comportamento sexual, demonstrando assim segurança e efetividade dessa nova tecnologia de prevenção.

Embora a metanálise selecionada indique eficácia semelhante do TDF e TDF/FTC, o esquema TDF/FTC foi escolhido como PrEP, devido ao pequeno número de estudos e participantes envolvidos na utilização da monoterapia com TDF entre populações sob maior risco, o que dificultaria outras generalizações.



Pela análise dos estudos, sugere-se também a existência de um possível fator biológico para diferentes taxas de proteção de acordo com a via de transmissão primária, em que as taxas mais elevadas de concentração de TDF/FTC foram encontradas no tecido retal em relação ao vaginal<sup>46,47</sup>.

Ademais, as atuais experiências de implementação de PrEP em outros países no mundo foram todas autorizadas e conduzidas com a forma TDF/FTC, conforme relatado no item 8. Recomendação de incorporação em outros países.

Somadas às evidências científicas, as características epidemiológicas da aids no Brasil como uma epidemia concentrada em populações específicas reforçam a necessidade de intervenções adicionais de prevenção, direcionadas para os segmentos populacionais em situação de maior risco e vulnerabilidade.

## **11. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC**

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 52ª reunião ordinária que ocorreu nos dias 1 e 2 de fevereiro de 2017, recomendou a incorporação da associação de tenofovir e entricitabina (TDF/FTC 300/200mg) como profilaxia pré-exposição (PrEP) para populações sob risco aumentado de infecção pelo HIV no SUS, condicionada à aprovação do registro na ANVISA para essa indicação e à apresentação de um plano de acompanhamento anual das pessoas que receberão a profilaxia, de forma que sua incorporação possa ser reavaliada dentro de um prazo de tempo de, no máximo, 2 anos.

## **12. CONSULTA PÚBLICA**

A consulta pública número 5 de 2017 a respeito da recomendação inicial da CONITEC favorável à incorporação de 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) foi publicada no Diário Oficial da União (DOU) do dia 22/02/2017, teve início em 23/02/2017 e término em 14/03/2017. O resultado da consulta pública foi apresentado ao plenário da CONITEC durante a 55ª Reunião ordinária dessa Comissão no dia 03 de maio de 2017 por técnicos da Secretaria de Vigilância Sanitária – SVS do Ministério da Saúde.



Na consulta da incorporação da PreP, foram recebidas 23 contribuições pelo formulário para contribuições técnico-científicas, das quais a maior parte foi totalmente favorável à recomendação inicial da CONITEC. Entre as contribuições recebidas por meio desse formulário, apenas 2 se declararam parcialmente favoráveis à recomendação inicial da CONITEC. Contribuíram em sua maioria pacientes e profissionais de saúde com experiência na área e em menor frequência interessados no tema, grupos/associações/organizações de pacientes e sociedades médicas. Contribuíram a Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV (UNAIDS), a Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids (ABIA) e a Defensoria Pública do Estado de São Paulo.

Em relação às concordâncias totais, observa-se que foram reforçados pontos abordados nesse relatório como a construção por meio de políticas públicas de um conjunto mais robusto de estratégias de prevenção ao contágio pela incorporação dessa profilaxia em um contexto de constatação do aumento do número de casos de HIV/AIDS entre determinados segmentos da população. Cita-se também a criação de mais oportunidades para aproximação de indivíduos vulneráveis aos serviços de saúde, ampliando as chances de diagnóstico precoce da doença e de educação dessa população. As contribuições também são concordantes em relação ao respaldo técnico que a recomendação inicial encontra na literatura científica, reiterando a importância dos artigos já citados nesse relatório. Outras vantagens associadas à tecnologia e enumeradas por meio de uma contribuição são: possibilidade de utilização em momentos distantes da relação sexual diferentemente do preservativo; possibilidade de utilização em momentos de sobriedade alcoólica ou de drogas recreativas; não há necessidade de conhecimento ou consentimento do parceiro.

Em relação às contribuições nas quais se alegaram concordância parcial com a recomendação inicial da CONITEC destacam-se os argumentos que serão desenvolvidos a seguir. Em uma das contribuições considerou-se que a adoção da profilaxia com prep. poderia proporcionar ou incentivar uma banalização do uso de outros métodos profiláticos mais eficazes e que previnem também contra outras infecções sexualmente transmissíveis, como os preservativos. Nessa esteira se questionam o aumento de resistência viral, dos gastos em saúde e do risco à saúde dos pacientes que fariam uso crônico desses medicamentos, especificamente em relação a danos hepáticos.

Em outra contribuição pleiteia-se a ampliação da cobertura para mulheres em um contexto de maior vulnerabilidade e necessidade de proteção dessa população frente à



violência doméstica, a ressignificação sociocultural da contaminação pelo vírus HIV e o uso de preservativos, bem como a rejeição a estes últimos em virtude da interferência sentida nas relações sexuais e a histórica construção sociocultural da invisibilidade lésbica, manifestada em especial pela ausência de acolhida dessas mulheres nas políticas públicas ante o desconhecimento de suas práticas sexuais e afetivas, na perspectiva de um direito a prep.

Por meio do formulário para manifestação de experiência e opinião foram recebidas 124 respostas. Dentre essas 39 provenientes de pacientes; 10 de familiares, amigos ou cuidadores de paciente; 29 de profissionais de saúde; 45 de interessados no tema e uma de uma sociedade médica.

Com relação à concordância com a recomendação preliminar da CONITEC, 77% concordaram totalmente com a recomendação preliminar; 19% concordaram parcialmente com a recomendação preliminar; 3% discordaram parcialmente da recomendação preliminar e 2% discordaram totalmente da recomendação preliminar. Desses 75% alegaram não ter tido experiência prévia com a tecnologia.

Em relação às concordâncias parciais argumenta-se que a incorporação de PrEP não pode vir dissociada de outras medidas preventivas, diagnósticas e terapêuticas, como a disponibilidade de testes moleculares para o diagnóstico de IST (ex. Uretrites gonocócicas x não-gonocócicas) e expansão do acesso à vacina para HPV em homens até 26 anos de idade. Além disso, será preciso centros de referência para prescrição e acompanhamento de PrEP, uma vez que os serviços, como estão organizados não comportam atendimentos de livre demanda.

Outra contribuição sugere que o uso seja restrito a indivíduos que comprovadamente não tiveram boa resposta ou adaptação a outras medidas preventivas. Um número maior de contribuições questiona o número de tratamentos que foram programados para serem ofertados nessa primeira fase do programa, alegando que esse quantitativo (33.800 tratamentos) seria insuficiente para a cobertura da população brasileira. Nesse contexto sugerem também a inclusão do uso em adolescentes e questionam a falta de menção à essa população no relatório.

A Sociedade de Infectologia do Estado do Rio de Janeiro sugeriu que, uma vez registrado pela ANVISA e definidos quais serão os locais de atendimento, que médicos serão responsáveis pelo acompanhamento dos pacientes e quais os laboratórios de referência para



os exames indicados, o prazo para reavaliação da incorporação ocorra o mais rapidamente possível.

No tocante às discordâncias parciais alega-se que ainda não há dados robustos na literatura sobre a resistência primária aos antiretrovirais utilizados, caso o paciente se infecte com HIV e necessite de tratamento antiretroviral. Além disso, o uso de PreP pode reduzir o uso (já baixo) de camisinha, levando ao aumento de outras IST. Apesar de dados de estudos controlados demonstrarem que tal fato não ocorre, o mesmo não pode ser extrapolado para vida real.

Em relação às discordâncias totais argumentam-se que a priorização de recursos públicos para programas de prevenção de HIV/AIDS não seria admissível frente a limitações enormes na disponibilização de medicações para doenças graves como câncer e meningite. Nessa esteira, afirma-se que essa priorização de recursos prejudicaria a compra de outros medicamentos essenciais e mais baratos que poderiam ser utilizados em agravos mais fáceis de controlar.

As contribuições foram analisadas por meio de metodologia que incluiu retirada das duplicidades e vazias/sem comentários; processo de dupla análise, com uma terceira em caso de discordância e classificação em temas mais prevalentes: categorias de análise.

Pela análise não foram identificadas contribuições que trouxessem evidências científicas novas às já incluídas nesse parecer técnico-científico ou contestações às evidências científicas identificadas e que embasam a proposta de incorporação do medicamento com finalidade profilática. A maioria das experiências profissionais relatadas convergem com a proposta de incorporação elaborada nesse parecer.



### **13.DELIBERAÇÃO FINAL**

Aos 04 (quatro) dias do mês de maio de 2017, reuniu-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC, regulamentada pelo decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação da associação de tenofovir e entricitabina (TDF/FTC 300/200mg) como profilaxia pré-exposição (prep) para populações sob risco aumentado de adquirir o vírus da imunodeficiência humana (HIV) no SUS, condicionada à aprovação da inclusão da indicação para profilaxia pré-exposição ao HIV no registro do medicamento pela ANVISA e reavaliação do plano de acompanhamento anual das pessoas que receberão a profilaxia, em até 2 anos.



## 14.DECISÃO FINAL

### PORTARIA Nº 21, DE 25 DE MAIO DE 2017

Torna pública a decisão de incorporar o 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), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado o 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), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

Publicada no DOU Nº 101, do dia 29 de maio de 2017, seção 1, pág. 73.



## 15. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico – Aids e DST. Ano IV - nº1. 2015.
2. UNAIDS. 90-90-90 *Bridging the treatment gap for key populations. A joint UNAIDS/CDC/Luxembourg consultation*. Geneva, 10-11 February 2015. Background paper. Disponível em: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/90-90-90\\_en\\_0.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf) [Acesso em 24 de abril de 2015].
3. Cohen MS, McCauley M, Gamble TR. [\*HIV treatment as prevention and HPTN 052\*](#). 2012, 7: 99-105 PMID: 3486734
5. Szwarcwald, C. L., Pascom, A. R. P. & Souza Júnior, P. R. De. Estimation of the HIV Incidence and of the Number of People Living With HIV/Aids in Brazil, 2012. *J AIDS Clin Res J* 63, 2155–6113 (2015).
6. Szwarcwald, C. L. Taxas de prevalência de HIV e sífilis e conhecimento, atitudes e práticas de risco relacionadas às infecções sexualmente transmissíveis nos grupos das mulheres profissionais do sexo, no Brasil. *Relatório técnico entregue ao Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais*, 2009.
7. Bastos, F. I. Taxas de infecção de HIV e sífilis e inventário de conhecimento, atitudes e práticas de risco relacionadas às infecções sexualmente transmissíveis entre usuários de drogas em 10 municípios brasileiros. *Relatório técnico entregue ao Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais*, 2009.
8. Kerr, L. Comportamento, atitudes, práticas e prevalência de HIV e sífilis entre homens que fazem sexo com homens (HSH) em 10 cidades brasileiras. *Relatório técnico entregue ao Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais*, 2009.
9. Grinsztejn B. *Projeto Transcender*, Fiocruz, Rio de Janeiro-RJ. Comunicação pessoal. 2016.
10. Bastos FI, Bertoni N. Pesquisa Nacional sobre o uso de crack: quem são os usuários de crack e/ou similares do Brasil? Quantos são nas capitais brasileiras? Disponível em: <https://www.icict.fiocruz.br/sites/www.icict.fiocruz.br/files/Pesquisa%20Nacional%20sobre%20o%20uso%20de%20Crack.pdf> [Acesso em 24 de abril de 2015]
11. World Health Organization. *Guidance on pre-exposure oral prophylaxis (prep) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at high risk of HIV*. Geneva, Switzerland: WHO; 2012.
12. World Health Organization. *Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations*. Geneva, Switzerland: WHO; 2014.
13. V.A. Fonner, S. L. Dalglish, C. E. Kennedy, R. Baggaley, K. R. O’reilly, F. M. Koechlin, M. Rodolph, I. Hodges-Mameletzis, R. M. Grant *Effectiveness and safety of oral HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) for all populations: A systematic review and meta-analysis* AIDS. May 5, 2016.
14. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. *Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*. BMC Med Res Methodol. 2007 Feb 15; 7:10. PMID: 17302989.
15. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *New England Journal of Medicine*. 2010; 363(27):2587-2599.
16. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. “Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women”. *The New England Journal of Medicine*. Aug 2 2012; 367(5):399-410.



17. Marazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *The New England Journal of Medicine*. 2012; 367 (5):423-434.
18. Baeten JM, Donell D, Mugo NR et al. Single-agent tenofovir versus combination emtricitabine plus tenofovir for pre-exposure prophylaxis for HIV-1 acquisition: an update of data from a randomized, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet. Infectious Diseases*. Nov 2014; 14 (11): 1055-1064.
19. Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, et al. Renal function of participants in the Bangkok tenofovir study-Thailand, 2005-2012. *Clinical Infectious Diseases*. 2014; 59(5):716-724.
20. Solomon MM, Lama JR, Glidden DV, et al. Changes in renal function associated with oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate use for HIV pre-exposure prophylaxis. *AIDS*. Mar 27 2014; 28(6):851-859.
21. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, 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*. Jun 15 2013; 381(9883):2083-2090.
22. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *The New England Journal of Medicine*. Aug 2 2012; 367(5):411- 422.
23. Kasonde M, Niska RW, Rose C, et al. Bone mineral density changes among HIV-uninfected young adults in a randomised trial of pre-exposure prophylaxis with tenofovir-emtricitabine or placebo in Botswana. *PLoS One*. 2014; 9(3):e90111.
24. Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, 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.
25. Glesby MJ. Bone disorders in human immunodeficiency virus infection. *Clinical Infectious Disease*. 2003; 37 Suppl 2:S91-95.
26. Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, et al. Effects of Emtricitabine/Tenofovir on Bone Mineral Density in HIV-Negative Persons in Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*. Aug 15 2015; 61 (4): 572-580.
27. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367(5):423-434.
28. Supervie V, García-Lerma JG, Heneine W, Blower S. HIV, transmitted drug resistance and the paradox of preexposure prophylaxis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. July 6, 2010; 107 (27): 12381-12386.
29. Van de Viver DA, Nichols BE, Abbas UL, et al. Preexposure prophylaxis will have a limited impact on HIV-1 drug resistance in sub-Saharan Africa: a comparison of mathematical models. *AIDS*. Nov 28 2013; 27 (18): 2943-2951.
30. Guest G, Shattuck D, Johnson L, et al. Changes in sexual risk behavior among participants in a PrEP HIV prevention trial. *Sexually Transmitted Diseases*. 2008;35(12):1002-1008.
31. McCormack S, Dunn D. Pragmatic Open-Label Randomised Trial of Preexposure Prophylaxis: The PROUD Study CROI; 2015; Seattle, Washington.
32. Hosek SG, Siberry G, Bell M, et al. The acceptability and feasibility of an HIV preexposure prophylaxis (PrEP) trial with young men who have sex with men. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*. Apr 1 2013; 62(4):447-456.
33. Liu AY, Vittinghoff E, Chillag K, et al. Sexual risk behavior among HIV-uninfected men who have sex with men participating in a tenofovir preexposure prophylaxis randomized trial in the United States. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*. Sep 1 2013;64(1):87-94.



34. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, 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*. Sep 2014;14(9):820-829.
35. Mugwanya KK, Donnell D, Celum C, et al. Sexual behaviour of heterosexual men and women receiving antiretroviral pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: a longitudinal analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. Dec 2013;13(12):1021-1028.
36. Grohskopf LA, Chillag KL, Gvetadze R, 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. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2013; 64 (1): 79-86.
37. Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, et al. Risk behaviors and risk factors for HIV infection among participants in the Bangkok Tenofovir Study, an HIV pre-exposure prophylaxis trial among people who inject drugs. *PLoS ONE*. 2014;9(3).
38. Kibengo FM, Ruzagira E, Katende D, et al. Safety, adherence and acceptability of intermittent tenofovir/emtricitabine as HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) among HIV-uninfected Ugandan volunteers living in HIV-serodiscordant relationships: a randomized, clinical trial. *PLoS One*. 2013;8(9):e74314.
39. Dawn K Smith; Michelle Van Handel; Richard J. Wolitski, et al. *Vital Signs: Estimated Percentages and Numbers of Adults with Indications for PrEP – United States, 2015*. MMWR/ November 27, 2015/ Vol. 64.
40. Hoagland B, Veloso VG, DE Boni RB, Madruga JV, Kallas EG, Fernandes NM, et al. *Awareness and willingness to take pre-exposure prophylaxis (PrEP) among men who have sex with men and transgender women: preliminary findings from the PrEP Brasil study*. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention; 2015 Jul 19-22, Vancouver, Canada; 2015.
41. R. Mera, S. McCallister, B. Palmer et al. *Truvada (TVD) for HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) utilization in the United States (2013-2015)*. Comunicação Oral apresentada em Conferência Aids 2016. Durban.
42. P.M. Luz, B. Osher, B. Grinsztejn, et al. *The costeffectiveness of HIV preexposure prophylaxis (PrEP) in highrisk men who have sex with men (MSM) and transgendered women (TGW) in Brazil*. Oral presentation. 21st International Aids Conference · Reference No: A792030007622.
43. Gomez GB, Borquez A, Case KK, Wheelock A, Vassal A et al. *The cost and impact of scaling up pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: a systematic review of cost-effectiveness modelling studies*. *PLoS Med* 2013; 10:e1001401
44. Juusola JL, Brandeau ML, Owens DK, Bendavid E. *The cost-effectiveness of preexposure prophylaxis for HIV prevention in the United States in men who have sex with men*. *Ann Intern Med* 2012; 156: 541-50.
45. Supervie V, Barret M, Kahn JS, et al. *Modeling dynamic interactions between pre-exposure prophylaxis interventions & treatment programs: predicting HIV transmission and resistance*. *Sci Rep* 2011; 1: 185.
46. Cottrell ML, Yang KH, Prince HMA, Kashuba ADM, al. e. Predicting Effective Truvada PrEP Dosing Strategies with a novel PK-PD Model incorporating tissue active metabolites and endogenous nucleotides (EN). HIV Research Prevention (HIV R4P); October 28-31, 2014; Cape Town, South Africa. Abstract OA22.06 LB.
47. Patterson KB, Prince HÁ, Kraft E et al. Penetration of tenofovir and emtricitabine in mucosal tissues: implications for prevention of HIV-1 transmission. *Science Translational Medicine*. Dec 7 2011; 3 (112): 112 - 114.





## ANEXO 1 - ESTIMATIVA DE NECESSIDADE/CAPACIDADE DE INICIAR USO DE PrEP

Fontes: IBGE; Dados da RDS em HSH de 2009; Dados do PrEP Brasil.

Censo Demográfico 2010 (Ref 31/07/2010)			População em 01 de julho de 2014		
Masculina de 15 a 64 anos			Masculina de 15 a 64 anos		
Total	HSH (3,5%)	Sexo com homem na vida (7,2%)	Total	HSH	Sexo com homem na vida (7,2%)
3.928.702	137.505	282.867	4.022.445	140.786	289.616
2.088.285	73.090	150.357	2.132.306	74.631	153.526
1.840.417	64.415	132.510	1.890.139	66.155	136.090

### Estimativa de Necessidade de PrEP

Partindo da população de HSH do RJ e área metropolitana: 140.786 (15 a 64 anos)

- Pop. HSH de 15 a 49 anos: 121.076
- Prevalência do HIV: 14,2% (Ligia Kerr – RDS, 2009)
- 70% dos HSH estariam em tratamento: 12,035
- 109.141 (121.076 – 12,035)
- 50% dos 109.141 acessaria serviços de saúde para teste ou PrEP: 54.521
- Testagem de 54.521 – 10% infectados
- 36% dos 49.068 – negativos, prática de alto risco (sexo anal receptivo sem preservativo): 17.665
- 17.665 negativos distribuem-se em dois grupos, na proporção de 25% e 75%
- No grupo 1 (25%) - 60% decidem usar PrEP (inclui uma proporção alta de auto-referidos)
- No grupo 2- (75%) – 15% decidem usar PrEP (percentual verificado na unidade móvel e ONG no PrEP Brasil no Rio de Janeiro)
  - Grupo 1 – 4.416 indivíduos, com 60% de decisão de usar PrEP = 2.650
  - Grupo 2- 13.248 indivíduos, com 15% de decisão de usar PrEP = 1,987
- Total de indivíduos em PrEP em 12 meses = 4.571

Considerando que o Rio de Janeiro e sua área metropolitana correspondem a 5,8% da população brasileira, segundo o IBGE, e utilizando a tabela abaixo, com as maiores áreas metropolitanas do País, pode se estimar que, nessas áreas metropolitanas, **33.837** indivíduos usariam PrEP.



### **Estimativa de Capacidade de iniciar uso de PrEP para 2017**

Tomando por base o número de indivíduos colocados em PrEP no Rio de Janeiro ao fim de 12 meses = 180 (PrEP Brasil) e a seguinte distribuição:

- Grupo 1 - INI/IPEC - indivíduos HSH se auto-referiram para PrEP, buscaram PEP, testagem, e outros estudos de Prevenção, foram incluídos no PrEP Brasil 155 indivíduos entre 257 elegíveis (60%)
- Grupo 2 - Unidade móvel e ONG Grupo Arco-Íris foram incluídos 24 indivíduos entre 160 elegíveis (15%).

Considerando um aumento de 5 vezes o número em PrEP no primeiro ano no Rio de Janeiro teríamos para 2017 um total de 900 indivíduos ao fim de 2017.

Em São Paulo, que tem 1,7 da proporção da população do Rio de Janeiro em relação à população de todo o País = 1.553.

Nas outras áreas metropolitanas, o mínimo alocado seria 150, para as que têm um fator =0,1 em relação ao Rio de Janeiro (5,98); 180 para as áreas com fator 0,2; 270 para áreas com 0,3 (30% de 900 alocados para o Rio de Janeiro). Porto Alegre, por já estar participando na expansão do PrEP Brasil receberia um pouco mais do que 30% e Belo Horizonte, um pouco menos dos 50% pois ainda não tem experiência com PrEP (no RJ foram incluídos apenas 180 no primeiro ano).

Estima-se, a partir da capacidade de inclusão de usuários em estudo demonstrativo de PrEP no país, que a capacidade nacional para implementação nos primeiros 12 meses é de **7.073 profilaxias**.



### IBGE – Regiões Metropolitanas 2013

Região Metropolitana	% HSH na população	Fator	Necessidade de PrEP Total	Capacidade de PrEP em 12 meses
Rio de Janeiro	5,98	(4.571)	4.571	900
São Paulo	10,32	1,7	7.888	1.553
Belo Horizonte	2,85	0,5	2.178	300
Porto Alegre	2,06	0,3	1.575	300
DF	2,03	0,3	1.552	270
Salvador	1,93	0,3	1.475	270
Recife	1,92	0,3	1.468	270
Fortaleza	1,88	0,3	1.437	270
Curitiba	1,71	0,3	1.307	270
Campinas	1,5	0,3	1.147	270
Vale do Paraíba	1,2	0,2	917	180
Goiânia	1,118	0,2	855	180
Belém	1,17	0,2	894	180
Manaus	1,16	0,2	887	180
Vitoria	0,93	0,2	711	180
Baixada	0,88	0,1	673	150
Natal	0,73	0,1	558	150
São Luis	0,69	0,1	527	150
Piracicaba	0,69	0,1	527	150
N e NE catarinense	0,65	0,1	497	150
Maceió	0,64	0,1	489	150
João Pessoa	0,61	0,1	466	150
Teresina	0,59	0,1	451	150
Florianópolis	0,55	0,1	420	150
Vila Rio Cuiabá	0,48	0,1	367	150
<b>Total</b>	-	-	<b>33.837</b>	<b>7.073</b>