



Ministério da Saúde  
Secretaria de Vigilância em Saúde  
Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis  
Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites Virais

## NOTA TÉCNICA Nº 563/2022-CGAHV/.DCCI/SVS/MS

*Dispõe sobre recomendações e atualizações acerca do uso da Profilaxia Pré-Exposição de risco à infecção pelo HIV (PrEP) oral, incluindo a modalidade "sob demanda".*

### 1. CONTEXTUALIZAÇÃO

1.1. A presente nota técnica vem subsidiar gestores(as) e profissionais de saúde com orientações que amparam o uso da Profilaxia Pré-Exposição ao HIV (PrEP) na modalidade "sob demanda", como alternativa para **homens cisgêneros e pessoas trans designadas como sexo masculino ao nascer que não estejam em uso de hormônios à base de estradiol**.

1.2. Esta nota **também atualiza informações sobre o uso de PrEP oral na modalidade diária**, quais sejam: orientações sobre tempo necessário de uso para início da proteção; quantidade de comprimidos semanais ingeridos para eficácia da profilaxia em uso contínuo; e como interromper PrEP oral com segurança.

1.3. De acordo com a publicação da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV (PCDT) (1), por meio da Portaria SCTIE/MS nº 90 de 25/08/2022, publicada no Diário Oficial da União em 30/08/2022, a indicação de PrEP deve ser considerada para pessoas a partir de 15 anos, com peso corporal igual ou maior a 35 kg, com vida sexualmente ativa e que apresentem potencial risco para infecção pelo HIV.

1.4. O esquema para uso de PrEP disponível atualmente no SUS é a associação em dose fixa combinada (DFC) dos antirretrovirais fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) 300mg e entricitabina (FTC) 200 mg, na posologia de uma dose de ataque de 2 (dois) comprimidos de TDF/FTC no primeiro dia de uso, seguida de 1 (um) comprimido diário nos dias subsequentes, esquema este denominado "PrEP oral diária" ou "PrEP contínua" (1).

1.5. Esta nota técnica dispõe sobre as orientações para a oferta de nova modalidade de profilaxia pré-exposição de risco ao HIV, **a PrEP sob demanda**, como alternativa de uso **SOMENTE para homens cisgêneros e pessoas trans designadas como sexo masculino ao nascer que não estejam em uso de hormônios à base de estradiol** (2). Pessoas trans são definidas como pessoas que apresentam identidade de gênero diferente da que lhe foi designada ao nascimento. Pessoa cisgênero é o indivíduo que se identifica com o gênero que lhe foi atribuído ao nascimento.

1.6. A todos os outros indivíduos que desejem usar PrEP oral, segue sendo recomendado o regime de PrEP oral diária, conforme estabelecido no PCDT para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV (1);

1.7. Entre os diversos termos usados na literatura científica para denominar a PrEP sob demanda, quais sejam: "orientada para eventos (ED-PrEP)", esquema "2+1+1", "PrEP não diária", "baseada em eventos", "pericoital" e "intermitente", nesta nota técnica são empregados os termos "PrEP sob demanda" e/ou "esquema 2+1+1" a fim de manter a padronização.

1.8. O resumo das principais evidências científicas acerca de segurança e eficácia da PrEP sob demanda, que embasam esta nota técnica, encontra-se como apêndice ao final deste documento.

### 2. ANÁLISE E RECOMENDAÇÕES TÉCNICAS

2.1. Esta nota técnica vem subsidiar as ações de profissionais de saúde em toda a rede pública e suplementar de saúde, quanto aos/às:

- Fundamentos e **orientações para a oferta da PrEP sob demanda para homens cisgêneros e pessoas trans designadas como sexo masculino ao nascer que não estejam em uso de hormônios à base de estradiol**, como parte da estratégia de prevenção combinada contra a infecção pelo HIV e como uma alternativa de posologia à PrEP oral diária (item 2.2 desta nota).
- **Atualizações de recomendações sobre a oferta de PrEP oral diária** (item 2.3 desta nota).
- **Principais evidências científicas disponíveis** sobre a segurança e eficácia da PrEP sob demanda (seção 3 desta nota).

#### 2.2. Orientações para uso da PrEP sob demanda

2.2.1. **Indicação de PrEP sob demanda.** São elegíveis para indicação de PrEP oral sob demanda homens cisgêneros e pessoas trans designadas como sexo masculino ao nascer que não estejam em uso de hormônios à base de estradiol e que tenham uma frequência menor de relações sexuais, nos seguintes termos:

- Tenham habitualmente relação sexual com frequência menor do que 2 (duas) vezes por semana, e
- Consigam planejar quando a relação sexual ocorrerá e/ou possam antecipar (ou retardar) a relação sexual, para permitir o uso da dose inicial recomendada entre 2 a 24 horas antes da relação sexual.
- Para indivíduos desses grupos que tenham práticas sexuais mais frequentes, segue sendo recomendado o uso de PrEP oral diária.

2.2.2. O esquema de PrEP sob demanda **não deve ser prescrito nos seguintes casos:**

- Para qualquer pessoa que **não** seja homem cisgênero ou pessoa trans designada como sexo masculino ao nascer;
- Para pessoas do grupo elegível que estejam em uso de hormônios à base de estradiol;
- Para pessoas do grupo elegível que tenham dificuldade em compreender ou gerir o regime posológico 2+1+1, uma vez que pode ser mais complexo que o de uso diário;
- Utilizando a associação de tenofovir alafenamida + entricitabina (TAF/FTC), uma vez que o uso dessa associação no regime posológico 2+1+1 não foi estudado até o momento. Essa associação de antirretrovirais atualmente não se encontra disponível no SUS.

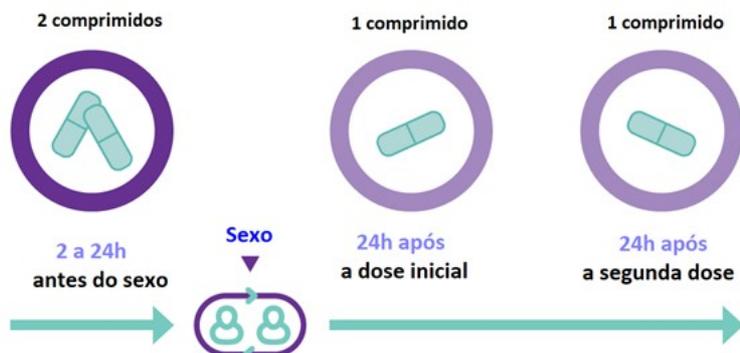
2.2.3. Para usuários com infecção crônica por Hepatite B sem indicação de tratamento específico, há um baixo risco de reativação inflamatória hepática grave (hepatite fulminante) com o uso e interrupção da PrEP, seja ela diária ou sob demanda. Dessa forma, recomenda-se uma avaliação individual entre o risco de se infectar pelo HIV e o benefício do uso da PrEP, visto que a chance de ocorrer hepatite fulminante é considerada baixa. No casos em que se considera

indicada a PrEP, recomenda-se preferencialmente a PrEP oral diária, pela possibilidade de indução de resistência do vírus da Hepatite B ao tenofovir com uso intermitente do mesmo. Também, reitera-se a importância de avaliar a indicação de tratamento para Hepatite B quando se aventa a possibilidade de interrupção de PrEP, com monitoração de uma possível reativação do HBV e crises hepáticas. Por fim, é de suma importância a orientação aos usuários de PrEP com infecção crônica para Hepatite B sobre esses riscos, para ciência no caso de uma interrupção por conta própria e também para que possa sinalizar ou recorrer aos serviços em caso de sintomas sugestivos de reativação da hepatite (2, 3).

2.2.4. **Posologia e esquema de PrEP sob demanda.** Considerando os resultados dos estudos clínicos conduzidos, os usuários elegíveis para uso de PrEP sob demanda devem ser orientados a tomar os comprimidos da seguinte forma:

- Dose inicial de 2 (dois) comprimidos de 2 a 24 horas antes da relação sexual +
- 1 (um) comprimido 24 horas após a dose inicial de dois comprimidos +
- 1 (um) comprimido 24 horas após a segunda dose.

Figura 1: Esquema posológico 2+1+1



Fonte: Traduzido e adaptado do guia de PrEP 2+1+1 da OMS (4).

#### 2.2.5. Orientações para uso de PrEP em relações sexuais subsequentes

- Se a uma nova relação sexual ocorrer no dia consecutivo após completar as doses 2+1+1, tomar 1 (um) comprimido por dia até 48 horas após o último evento sexual (2).
- Se ocorrer um intervalo de mais de um dia entre o último comprimido e o próximo evento sexual, recomenda-se que usuários da PrEP sob demanda reiniciem o esquema 2+1+1 (2).

2.2.6. **Seguimento clínico do usuário de PrEP sob demanda.** Os usuários em esquema de PrEP sob demanda devem realizar o mesmo acompanhamento clínico também recomendado no uso da PrEP diária (1):

- Exames de primeira consulta conforme PCDT PrEP (1) e primeira dispensação, com retorno em até 30 dias;
- Retornos subsequentes em até 120 dias para acompanhamento, realização de exames para HIV, investigação e monitoramento de outras ISTs e outros exames conforme PCDT PrEP (1).

2.2.7. **Dispensação de PrEP sob demanda.** A primeira dispensação do medicamento segue o mesmo padrão da modalidade de uso diário, ou seja, prescrever no máximo 30 comprimidos para a primeira dispensação. A quantidade de medicamentos para as dispensações subsequentes deve ser avaliada entre profissional de saúde e usuário de PrEP, tendo em vista o consumo inferior ao modelo da PrEP diária. Porém, deve-se levar em consideração a possibilidade do usuário migrar da PrEP sob demanda para a PrEP diária ou vice-versa, garantindo que o usuário tenha a quantidade suficiente de comprimidos.

2.2.8. **Alternância de uso entre PrEP diária e PrEP sob demanda.** Os homens cisgêneros e pessoas trans designadas como sexo masculino ao nascer que não estejam em uso de hormônios à base de estradiol podem alternar entre o uso de PrEP diária e sob demanda, conforme as circunstâncias e estilo de vida de cada indivíduo, levando em consideração a frequência, previsibilidade e possibilidade de planejamento de quando ocorrerá a relação sexual. Profissionais de saúde devem orientar tais usuários sobre como proceder para a alternância entre esses esquemas:

- Se a pessoa em uso de PrEP sob demanda for ter relação sexual nos dias subsequentes da realização do esquema 2+1+1, ela deve ser orientada a seguir tomando um comprimido por dia enquanto estiver mantendo relações sexuais e parar de tomar o medicamento apenas 2 dias após o último ato sexual (4).
- Por outro lado, se o indivíduo inicialmente optar pelo uso de PrEP oral diária, mas depois seus encontros sexuais tornarem-se menos frequentes ou previsíveis, o esquema da PrEP sob demanda (2+1+1) pode ser usado em seu lugar conforme preconizado.

#### 2.3. Atualizações sobre o uso de PrEP oral diária

2.3.1. **Tempo necessário de uso inicial para proteção.** Ao se iniciar PrEP oral, leva-se um tempo para se atingir as concentrações do medicamento necessárias e protetoras no sangue e em outros tecidos, conforme a seguir:

- Mulheres cisgênero, pessoas trans designadas como sexo feminino ao nascer, e qualquer pessoa em uso de hormônio a base de estradiol, que façam uso de PrEP oral diária, devem tomar o medicamento por pelo menos 7 (sete) dias para atingir níveis de proteção ideais. Antes dos sete dias iniciais de introdução da PrEP, medidas adicionais de prevenção devem ser adotadas (5, 6, 7, 8,9).
- Homens cisgêneros e pessoas trans designadas como sexo masculino ao nascer que não estejam em uso de hormônios à base de estradiol e que usem PrEP, seja ela diária ou sob demanda, devem tomar uma dose de 2 (dois) comprimidos de TDF/FTC de 2 a 24 horas antes da relação sexual para alcançar níveis protetores do medicamento no organismo (4, 5).

2.3.2. **Quantidade mínima de comprimidos semanais para eficácia de PrEP oral diária.** Estudos de eficácia de PrEP oral demonstraram que para evitar infecção pelo HIV em uso de PrEP, deve-se tomar uma quantidade mínima de comprimidos por semana para estar protegido, como segue:

- Homens cisgêneros ou pessoas trans designadas como sexo masculino ao nascer, que não estejam em uso de hormônios a base de estradiol, devem tomar pelo menos quatro comprimidos por semana (6).
- Mulheres cis, pessoas trans designadas do sexo feminino ao nascer e qualquer pessoa em uso de hormônio a base de estradiol devem ingerir pelo menos 6 (seis) comprimidos por semana (7).

2.3.3. **Tempo necessário de uso para interromper a PrEP oral com segurança.** Para interromper o uso de PrEP também se faz necessário tomar os medicamentos por um período determinado, conforme a seguir:

- Homens cisgêneros ou pessoas trans designadas como sexo masculino ao nascer que não estejam em uso de hormônios à base de estradiol devem tomar o medicamento por mais 2 (dois) dias após a última prática sexual anal (insertiva ou receptiva) (2, 10);
- Mulheres cis, pessoas trans designadas como sexo feminino ao nascer e qualquer pessoa em uso de hormônio à base de estradiol devem tomar PrEP por mais 7 (sete) dias após a última prática sexual (2, 10).

**Tabela 1 – Resumo com as informações sobre dose inicial, doses subsequentes e interrupção da PrEP oral com segurança.**

População	Dose Inicial da PrEP oral	Doses subsequentes da PrEP oral	Interrupção segura da PrEP oral
Homens cisgêneros e pessoas trans designadas como sexo masculino ao nascer que: a) Tenham exposição sexual, E b) Que <b>não estejam em uso</b> de hormônios à base de estradiol.	Tomar 2 (dois) comprimidos (de 2 a 24h) antes da relação sexual.	Tomar 1 (um) comprimido 24h após dose inicial e mais 1 (um) comprimido 24h após a segunda dose.	Tomar 1 (um) comprimido por dia por 2 (dois) dias, após a última prática sexual.
Mulheres cis, pessoas trans designadas como sexo feminino ao nascer, ou Homens cisgêneros e pessoas trans designadas como sexo masculino ao nascer <b>que façam uso</b> de hormônios à base de estradiol.	Tomar 2 (dois) comprimidos no primeiro dia, seguidos de 1 comprimido por dia até completar 7 dias, antes da potencial exposição.	Tomar 1 (um) comprimido por dia.	Tomar 1 (um) comprimido por dia por 7 dias, após a última prática sexual.

**Fonte:** Traduzido e adaptado do documento técnico de atualização do guia PrEP OMS (2).

### 3. CONCLUSÃO

3.1. Com base nas evidências disponíveis, esta nota técnica recomenda a inclusão da opção do esquema de PrEP oral sob demanda somente para homens cisgênero ou pessoas trans designadas como sexo masculino ao nascer que não façam uso de hormônios à base de estradiol. Os estudos com PrEP sob demanda são limitados em outras populações e, portanto, esta nova modalidade não é recomendada para outros grupos populacionais. A PrEP oral diária continua sendo recomendada para todas as pessoas em risco de adquirir a infecção pelo HIV, conforme estabelecido no PCDT de PrEP (1).

A Tabela abaixo descreve quando a PrEP sob demanda pode ser considerada como uma alternativa à PrEP de uso diário.

**Tabela 2 - Situações em que a PrEP sob demanda pode ser considerada como alternativa a PrEP de uso diário.**

Para quem a PrEP sob demanda é recomendada?	Para quem a PrEP sob demanda NÃO é recomendada?
a) Homens cisgêneros ou pessoas trans designadas como sexo masculino ao nascer que não façam uso de hormônios à base de estradiol; b) Que considerarem a PrEP sob demanda mais conveniente; c) Que tenham relações sexuais com frequência menor do que 2 vezes por semana, habitualmente; d) Que se sintam capazes para iniciar o esquema com pelo menos 2 horas de antecedência (ou que possa atrasar o ato sexual por pelo menos 2 horas após a ingestão de dois comprimidos).	a) Mulheres cis ou pessoas trans designadas do sexo feminino ao nascer; b) Qualquer pessoa em uso de hormônios à base de estradiol; c) Em pacientes com infecção crônica por Hepatite B quando a avaliação médica individualizar benefício risco não for favorável (2, 3).

**Fonte:** Traduzido e adaptado do guia de PrEP do CDC (11).

3.2. **Benefícios da PrEP sob demanda.** PrEP sob demanda é altamente eficaz na redução do risco de infecção pelo HIV quando usada corretamente por homens cisgênero ou pessoas trans designadas como sexo masculino ao nascer que não façam uso de hormônios à base de estradiol, e tem os seguintes benefícios adicionais a estes grupos:

- Proporciona escolha e conveniência em períodos específicos da vida sexual, ou por um hábito de não ter relação sexual por duas ou mais vezes na semana;
- Serve como uma opção para os indivíduos elegíveis que se sintam capazes de antecipar, planejar ou adiar suas relações sexuais;
- Evita o consumo desnecessário de comprimidos utilizados pelos usuários;
- Racionaliza os custos na aquisição do medicamento, já que pode ser necessário menor número de comprimidos por usuário.

3.3. **Orientações gerais para o usuário de PrEP sob demanda.** Os profissionais de saúde devem informar os usuários que optarem pelo regime 2+1+1 sobre os seguintes pontos:

- Importância de fazer o uso do TDF/FTC tanto antes da relação sexual (2 comprimidos) como nos dias após a relação (1 + 1), reforçando a importância da adesão a esse esquema a fim de garantir uma proteção adequada;
- Importância do uso da PrEP em todos os encontros sexuais, não apenas com parcerias eventuais;
- Possibilidade de ocorrência de eventos adversos recorrentes de "início", com o uso pouco frequente de PrEP;
- Possibilidade e maneiras de realizar possíveis trocas entre o esquema diário e o sob demanda.

3.4. Por fim, seguindo a orientação da OMS de 2019 (4), esta nota técnica recomenda o uso da PrEP sob demanda como um esquema posológico *off-label* e alternativo à PrEP de uso diário somente para homens cisgênero ou pessoas trans designadas como sexo masculino ao nascer que não façam uso de hormônios à base de estradiol.

#### 4. APÊNDICE - Resumo das principais evidências de segurança e eficácia da PrEP sob demanda que embasam essa nota técnica.

##### 4.1. Estudo clínico IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays) (5)

Em 2015, Molina e colaboradores publicaram os resultados iniciais do ensaio clínico randomizado (ECR) conhecido como IPERGAY, que foi realizado na França e no Canadá. Quatrocentos pacientes HSH cis foram randomizados para um regime posológico sob demanda que envolvia: 1) 2 comprimidos (TDF/FTC ou placebo) entre 2 e 24 horas antes do sexo, 2) 1 comprimido 24 horas após a primeira dose, 3) 1 comprimido 48 horas após a primeira dose, 4) comprimidos diários contínuos se a atividade sexual continuasse até 48 horas após a última relação sexual. As visitas do estudo foram programadas para 4 e 8 semanas após a inclusão, e depois a cada 8 semanas.

Nessas visitas, os participantes completaram uma entrevista assistida por computador, fizeram uma coleta de sangue, receberam aconselhamento sobre adesão e redução de risco, receberam diagnóstico e tratamento de ISTs como indicado, e tiveram uma contagem de comprimidos e um novo fornecimento do medicamento. Após uma análise interina pelo conselho de monitoramento de dados e segurança na qual a eficácia foi determinada, o braço placebo foi descontinuado e a todos os participantes do estudo foram oferecidos TDF/FTC. Na fase cega do ensaio, os resultados demonstraram uma redução relativa de 86% no risco de infecção pelo HIV, em comparação com aqueles recebendo placebo cuja eficácia foi de 86% (intenção de tratar; IC 95%: 40-98%, P=0,002).

A população estudada pelo IPERGAY apresentava um risco particularmente alto para infecção por HIV, tendo freqüentes atos sexuais desprotegidos. Os participantes relataram ter utilizado uma média de 15 comprimidos de TDF/FTC ou placebo por mês, e a análise das concentrações plasmáticas das medicações, em um subconjunto daqueles randomizados para TDF/FTC indicou que 86% tinham concentrações de tenofovir consistentes comparado a ter tomado o fármaco durante e a semana anterior. Em contraste, no estudo iPrEx (estudo pivotal referente a dose diária), apenas 50% dos participantes do braço intervenção tiveram níveis detectáveis dos fármacos após a randomização para o uso diário (12).

Duas infecções pelo HIV ocorreram no braço TDF/FTC, ambas após a PrEP ter sido interrompida por um a três meses. Com base no protocolo do estudo, se ocorresse uma pausa de mais de uma semana desde a última dose, a reiniciação deveria ocorrer com uma dose de 2 comprimidos antes da relação sexual; se ocorresse um intervalo de menos de uma semana, a reiniciação previa um comprimido antes da relação sexual. Entretanto, para simplificar as recomendações de dosagem entre as pessoas que param e reiniciam a PrEP, e prezando pela cautela, o programa da PrEP sob demanda na França e a OMS sugerem, atualmente, que todas as reiniciações comecem com uma dose dupla (2 comprimidos) (4).

À época dos primeiros resultados do IPERGAY em 2015, era incerto se a estratégia de dosagem da PrEP sob demanda também funcionaria para HSH com relações sexuais pouco freqüentes. Em 2017, uma análise de subgrupo do estudo IPERGAY representando 134 pessoas/ano de acompanhamento, sendo que 269 indivíduos relataram sexo menos freqüente e uso de PrEP sob demanda. Nesta análise os participantes relataram ter relações sexuais com uma mediana de cinco (IQR: 2 a 10) vezes por mês, o que se traduziu em uma mediana de 9,5 (IQR: 6 a 13) comprimidos por mês. Todas as seis infecções relatadas ocorreram no braço placebo do estudo, com uma redução relativa da incidência de infecção por HIV de 100% no braço da intervenção (95% IC: 20-100). Isto demonstrou que a PrEP sob demanda é eficaz entre Homens que fazem sexo com Homens (HSH), mesmo quando o sexo é pouco freqüente (13).

##### 4.2. Estudo Aberto de Extensão - IPERGAY (14)

Foram relatados resultados de estudo aberto de extensão do IPERGAY que recrutou 361 participantes do estudo original. A todos os participantes do estudo aberto foi fornecida a PrEP sob demanda como no estudo original. Após um tempo médio de acompanhamento de 18,4 meses (IQR: 17,7-19,1), a incidência de infecção por HIV observada foi de 0,19 por 100 pessoas/ano, a qual, comparada à incidência no grupo placebo do ensaio original (6,60 por 100 pessoas/ano), representou uma redução relativa de 97% (95% IC: 81-100) na infecção por HIV. O único participante que foi infectado pelo HIV não havia tomado a PrEP nos 30 dias anteriores ao teste de HIV e estava em um relacionamento contínuo com um parceiro HIV positivo.

Dos 336 participantes com níveis plasmáticos do fármaco avaliados na visita de 6 meses, 71% tiveram detectada a presença de tenofovir. Por autorelato, a PrEP foi utilizada na posologia prescrita para as relações sexuais mais recentes por 50% dos participantes, com dosagem subótima por 24%, e não foi usado por 26%. O sexo anal sem preservativo relatado na relação sexual mais recente aumentou de 77% no início do estudo para 86% na visita de acompanhamento de 18 meses (p=0,0004). A incidência de uma primeira infecção sexualmente transmissível (IST) bacteriana no estudo observacional (59,0 por 100 pessoas/ano) não foi maior que a observada no ensaio clínico randomizado (49,1 por 100 pessoas/ano) (p=0,11).

##### 4.3. Estudo de implementação: PREVENIR (15)

A França, uma das primeiras a adotar a PrEP globalmente, tem atualmente cerca de 10.400 usuários em PrEP, e suas diretrizes PrEP recomendam tanto a dosagem diária quanto a PrEP sob demanda para HSH cis (15). Prevenir é um estudo observacional em andamento, patrocinado pela agência de pesquisa francesa, *l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida* (ANRS), e lançado em maio de 2017, foi planejado para demonstrar uma redução de 15% em novas infecções pelo HIV entre os participantes, utilizando a dose diária ou PrEP sob demanda. O estudo Prevenir teve como objetivo recrutar 3.000 indivíduos HIV-negativos, principalmente HSH cis, mas incluindo homens e mulheres transgêneros, homens e mulheres heterossexuais, trabalhadores do sexo e migrantes, na região de Paris (16). Juntamente com o estudo Impact no Reino Unido e o estudo EPIC-New South Wales na Austrália, Prevenir é um dos maiores projetos de demonstração/implementação de PrEP oral desde que a OMS recomendou a dosagem diária de PrEP para qualquer pessoa com alto risco de infecção pelo HIV (17, 18).

Uma análise interina apresentada em julho de 2019 na Conferência Internacional de AIDS relatou apenas duas infecções por HIV entre 3.057 participantes do estudo Prevenir utilizando a PrEP sob demanda ou dosagem diária. Entre os participantes, 51% receberam PrEP em dose diária e 49% escolheram PrEP sob demanda. Houve duas infecções pelo HIV no grupo PrEP sob demanda nos participantes que haviam descontinuado a PrEP, e nenhuma infecção pelo HIV no grupo de uso diário. Apenas 3 participantes descontinuaram a PrEP devido a eventos adversos relacionados à medicação, apoiando assim a segurança deste esquema posológico. Entre os participantes da PrEP sob demanda, 18% não usaram a PrEP sob demanda em suas últimas relações sexuais, mas quando a PrEP foi usada a adesão foi alta (79%), e refletiu que os participantes eram capazes de prever quando fariam sexo e usariam esse esquema posológico. Uma observação importante na análise interina do estudo Prevenir foi que 20% dos participantes, em geral, também utilizavam preservativos, independentemente da estratégia de dosagem (19).

##### 4.4. Revisão sistemática com metanálise de Eamon O Murchu e colaboradores (20)

De forma complementar, uma revisão sistemática com metanálise publicada em 2022 avaliou 73 ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia e segurança da PrEP em prevenir infecções por HIV, sendo que 15 cumpriram os critérios de inclusão e foram incluídos na meta-análise. Desses 15 estudos, três ensaios controlados por placebo investigaram a PrEP não diária, incluindo a PrEP sob demanda, e outros 3 estudos a PrEP de uso diário (20).

Segundo a revisão, de um modo geral, a PrEP é particularmente eficaz em HSH, com uma redução da taxa de infecção pelo HIV em 75% considerando todos os estudos clínicos analisados (total de seis), subindo para 86% em estudos com alta adesão. Apenas um ensaio clínico randomizado investigou a eficácia da PrEP sob demanda. Este estudo relatou uma redução da taxa de infecção pelo HIV em 86%, idêntica ao único estudo comparável entre usuários da PrEP diária (ambos os ensaios recrutaram uma grande amostra de HSH e atingiram altos níveis de adesão).

Seis estudos foram realizados com HSH, sendo que três foram classificados como de alta adesão ( $\geq 80\%$ ) e três deles de baixa adesão ( $< 80\%$ ). Uma meta-análise de todos os estudos resultou em um RR (risco relativo) de 0,25 (IC 95% 0,1 a 0,61), indicando uma redução de 75% na taxa de infecção pelo HIV. A diferença absoluta de taxa (RD) estimada foi de -0,03 (IC 95% -0,01 a -0,05), indicando que os usuários de PrEP tiveram uma diferença absoluta de taxa 3% menor de infecção por HIV por pessoa/ano de seguimento. Quando estratificada pela adesão ( $\geq 80\%$  vs  $< 80\%$ ), a heterogeneidade estatística ( $I^2$ ) foi eliminada ( $I^2$

reduzido de 52% para 0%). Segundo o Cochrane Handbook,  $I^2$  acima de 75% representa uma elevada heterogeneidade estatística entre os estudos analisados na metanálise (20).

A PrEP foi mais eficaz em estudos com alta adesão ao medicamento ( $\geq 80\%$ ), como esperado, em que a taxa de infecção por HIV foi reduzida em 86% (RR 0,14, IC 95% 0,06 a 0,35; RD -0,06, IC 95% -0,04 a -0,09;  $I^2 = 0\%$ ,  $n=3$  estudos) (20).

Dos três estudos com alta adesão, um estudo foi pequeno e relatou descobertas não significativas devido ao tamanho pequeno da amostra e aos poucos eventos observados (Mutua et al). Dos dois estudos restantes, um estudo investigou o uso diário da PrEP (McCormack et al, estudo PROUD) e outro investigou a PrEP sob demanda (Molina et al, estudo IPERGAY). Ambos os estudos demonstraram eficácia idêntica (PROUD: RR 0,14, IC 95% 0,04 a 0,47; IPERGAY: RR 0,14, IC 95% 0,03 a 0,6). Quando a adesão era inferior a 80%, a taxa de infecção por HIV foi reduzida em 45% (RR 0,55, IC 95% 0,37 a 0,81; RD -0,01, IC 95% -0,00 a -0,02;  $I^2 = 0\%$ ,  $n=3$  estudos).

Segundo a revisão sistemática, a graduação da certeza no conjunto final da evidência foi avaliada utilizando a abordagem de *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), que incluiu uma avaliação de outros vieses, tais como o viés de publicação. A avaliação indicou que a qualidade no conjunto final da evidência foi considerada alta tanto nos estudos clínicos de HSH com alta adesão ( $>80\%$ ) ( $n=3$ ) como nos de baixa adesão ( $<80\%$ ) ( $n=3$ ) (20).

#### 4.5. Recomendações em guias internacionais

Segundo o guia estadunidense sobre PrEP dos *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC), o esquema posológico "2+1+1" (também chamado de orientado a eventos, intermitente ou "sob demanda") é uma modalidade de PrEP de uso não diário que considera as doses orais de TDF/FTC antes e após as relações sexuais. Embora esse esquema posológico ainda seja um regime de uso *off-label* nas principais agências regulatórias, dois ensaios clínicos, IPERGAY e o subsequente estudo aberto Prévenir conduzido em Paris, demonstraram a eficácia na prevenção contra a infecção pelo HIV no esquema 2+1+1 apenas com TDF/FTC (exceto associação com TAF) e apenas para a população de Homem que fazem sexo com Homens (HSH) (11).

A posologia foi planejada e testada principalmente para atender às necessidades de homens que tiveram sexo anal pouco freqüente e, portanto, para quem a dose diária poderia não ser necessária. No entanto, nesses estudos, os homens tomaram em média 3-4 doses por semana, o que tem sido associado a altos níveis de proteção em homens com prescrição diária de TDF/FTC.

Atualmente, dada a eficácia demonstrada nos ensaios clínicos IPERGAY e Prévenir, a International Antiviral Society-USA Panel (21) recomenda o regime posológico "2+1+1" como um esquema opcional, *off-label*, alternativo à dosagem diária para HSH, assim como as diretrizes de outros países que também a recomendaram para esse grupo populacional.

Desde 2019, a OMS recomenda o uso da PrEP sob demanda como um esquema posológico alternativo para HSH por meio do documento técnico que atualiza as recomendações da OMS para a PrEP oral (4).

Segundo documento técnico com a atualização do guia de PrEP da OMS publicado em julho de 2022, apesar das evidências atualmente disponíveis da PrEP sob demanda serem para HSH, é razoável extrapolar que o risco de HIV associado com homens cisgêneros que fazem sexo com homens cisgêneros não deve ser inferior ao de homens cisgêneros que fazem sexo com indivíduos de outras populações. De forma similar, para pessoas trans designadas como sexo masculino ao nascer que não façam uso de hormônios à base de estradiol, o risco de infecção pelo HIV pelo sexo anal deve ser semelhante ao dos HSH cisgêneros (2).

Da mesma forma, o guia europeu da European AIDS Clinical Society (EACS) (21) e o guia de PrEP da Associação Britânica de HIV (BHIVA) (23), prezam a PrEP sob demanda para a mesma população elegível apresentada nesta nota técnica.

Por fim, outros países como Austrália (25), Canadá (25), Nova Zelândia (26) e França (27) também recomendam o uso da PrEP sob demanda para homens cisgênero e pessoas trans designadas como sexo masculino ao nascer que não estejam em uso de hormônios à base de estradiol como opção alternativa ao esquema posológico de uso diário, com base nas mesmas evidências científicas apresentadas nesse documento técnico.

#### Referências Bibliográficas

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição de Risco a Infecção pelo HIV (PCDT-PrEP), 2022. Disponível em: [https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-contedo/pcdts/2017/hiv-aids/ncdt-prep-versao-eletronica-22\\_09\\_2022.pdf/view](https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-contedo/pcdts/2017/hiv-aids/ncdt-prep-versao-eletronica-22_09_2022.pdf/view)
- World Health Organization. Differentiated and simplified pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: update to WHO implementation guidance. Geneva, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053694>
- Mohareb AM, Larmarange J, Kim AY, Coffie PA, Kouame MG, Boyd A, et al. Risks and benefits of oral HIV pre-exposure prophylaxis for people with chronic hepatitis B. *Lancet HIV*. 2022;9(8):e585-e594. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35817068/>
- World Health Organization. What's the 2+1+1? Event-driven oral pre-exposure prophylaxis to prevent HIV for men who have sex with men: Update to WHO's recommendation on oral PrEP. Geneva, 2019. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325955/WHO-CDS-HIV-19\\_8-eng.pdf?ua=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325955/WHO-CDS-HIV-19_8-eng.pdf?ua=1)
- Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I et al. On-demand pre-exposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2237-46. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1506273>
- Grant RM, Anderson PL, McMahan V, Liu A, Amico KR, Mehrotra M et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25065857/>
- Grant RM, Liegler T, Defechereux P, Kashuba AD, Taylor D, Abdel-Mohsen M, et al. Drug resistance and plasma viral RNA level after ineffective use of oral pre-exposure prophylaxis in women. *AIDS*. 2015;29(3):331-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25503265/>
- Seifert SM, Glidden DV, Meditz AL, Castillo-Mancilla JR, Gardner EM, Paredon PJ, et al. Dose response for starting and stopping HIV pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. 2015;60(5):804-10. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25409469/>
- Cottrell M, Yang K, Prince H, Sykes C, White N, Malone S, et al. A Translational Pharmacology Approach to Predicting HIV Pre-Exposure Prophylaxis Outcomes in Men and Women Using Tenofovir Disoproxil Fumarate ± Emtricitabine. *J Infect Dis*. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26917574/>
- Rutstein, Sarah E et al. "Initiation, discontinuation, and restarting HIV pre-exposure prophylaxis: ongoing implementation strategies." *The Lancet HIV* vol. 7, 10 (2020). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7541752/>
- Centers of Disease Control and Prevention (CDC) - US Public Health Service. Pre-exposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2021 Update – A Clinical Practice Guideline, 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2021.pdf>
- Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L et al. Pre-exposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2587-99. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1011205>
- Antoni, Guillemette et al. "On-demand pre-exposure prophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate plus emtricitabine among men who have sex with men with less frequent sexual intercourse: a post-hoc analysis of the ANRS IPERGAY trial." *The Lancet HIV* vol. 7, 2 (2020). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31784343/>
- Molina JM, Charreau I, Spire B, Cotte L, Chas J, Capitant C et al. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *Lancet HIV*. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28747274/>
- National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS). Medical care of people living with HIV—prevention and screening (April 2018). Paris: French National AIDS & Viral Hepatitis Council (CNS); 2018. Disponível em: [https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/04/experts-vih\\_prevention-depistage.pdf](https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/04/experts-vih_prevention-depistage.pdf)
- Prevenir study protocol. Prevention of HIV in "Île-de-France" (ANRS-PREVENIR) Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03113123>
- PrEP impact trial protocol. London: NHS - Public Health England; 2017. Disponível em: <https://www.prepimpacttrial.org.uk/protocol>
- Gulich, Andrew E et al. "Population-level effectiveness of rapid, targeted, high-coverage roll-out of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: the EPIC-NSW prospective cohort study." *The Lancet HIV* vol. 5, 11 (2018). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30343026/>
- Molina J-M, Ghosn J, Beniguel L, Rojas-Castro D, Aigarte-Genin M, Pialoux G et al. Incidence of HIV-infection in the ANRS Prévenir study in Paris region with daily or on-demand PrEP with TDF/FTC. 22nd International AIDS Conference (AIDS 2018); Amsterdam, 23-27 July 2018: International AIDS Society. Disponível em: [https://www.natap.org/2018/IAC/IAC\\_32.htm](https://www.natap.org/2018/IAC/IAC_32.htm)
- O Murchu E, Marshall L, Teljeur C, Harrington P, Hayes C, Moran P, et al. Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) to prevent HIV: a systematic review and meta-analysis of clinical effectiveness, safety, adherence and risk compensation in all populations. *BMJ Open*. 11 de maio de 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35545381/>
- Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society—USA Panel. *JAMA*. Published online December 01, 2022. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2799240>
- European AIDS Clinical Society (EACS). EACS Guidelines 11.0, October 2021, English. Disponível em: [https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11\\_0\\_oct2021.pdf](https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11_0_oct2021.pdf)
- BHIVA/BASHH guidelines on the use of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) 2018. Letchworth; Macclesfield: British HIV Association (BHIVA); British Association for Sexual Health and HIV (BASHH); 2018. Disponível em: <https://www.bhiva.org/PrEP-guidelines>
- The Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine (ASHM) National PrEP Guidelines Update. Prevent HIV by Prescribing PrEP. Sydney, 2021. Disponível em: <https://prepguidelines.com.au/wp-content/uploads/2021/11/ASHM-National-PrEP-Guidelines.pdf>
- Canadian Medical Association Journal (CMAJ). Canadian guideline on HIV pre-exposure prophylaxis and nonoccupational postexposure prophylaxis, CMAJ 2017 November 27;189:E1448-58. Disponível em: <https://www.cmaj.ca/content/cmaj/189/47/E1448.full.pdf>
- The Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine (ASHM). PrEP Guidelines Update for New Zealand. Prevent HIV by Prescribing PrEP. Auckland, 2021. Disponível em: [https://ashm.org.au/wp-content/uploads/2022/04/ASHM\\_PrEP\\_NZ\\_guidelines\\_FINAL\\_Sept2021.pdf](https://ashm.org.au/wp-content/uploads/2022/04/ASHM_PrEP_NZ_guidelines_FINAL_Sept2021.pdf)
- Haute Autorité de Santé (HAS). Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 - Prophylaxie (PrEP) du VIH par ténofovir disoproxil / emtricitabine dans le cadre de l'urgence sanitaire. France, 2021. Disponível em: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/reco\\_435\\_reponse\\_rapide\\_prep\\_av\\_vih\\_150421\\_cd\\_vudoc\\_am\\_pg\\_vd\\_mel\\_v0.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/reco_435_reponse_rapide_prep_av_vih_150421_cd_vudoc_am_pg_vd_mel_v0.pdf)



Documento assinado eletronicamente por **Ana Cristina Garcia Ferreira, Coordenador(a)-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites Virais**, em 07/12/2022, às 21:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gerson Fernando Mendes Pereira, Diretor(a) do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis**, em 08/12/2022, às 14:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.saude.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0030684487** e o código CRC **239D4A50**.

Referência: Processo nº 25000.158293/2021-87

SEI nº 0030684487

Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites Virais - CGAHV  
SRTVN 701 Bloco D - Bairro Asa Norte, Brasília/DF, CEP 70719040  
Site - <http://www.aids.gov.br/>