

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Contextualização sobre a profilaxia pré-exposição
(PrEP) à infecção por HIV no âmbito da saúde
pública**

Jonas Nievas Montes

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientadora:

Dra. Maria Aparecida Nicoletti

São Paulo

2018

Sumário

Abreviações	3
Resumo	4
1.0 Introdução	5
1.1 Origem da <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> (AIDS)	5
1.2 Fisiopatologia do HIV	6
1.3 Epidemiologia do HIV	6
1.3.1 Mundo	6
1.3.2 Situação do Brasil	8
1.4 Profilaxia Pré-Exposição ao HIV (PrEP)	11
1.5 Prevenção Combinada	12
1.6 Justificativa	13
2.0 Objetivo	13
3.0 Materiais e Métodos	13
4.0 Discussão	14
4.1 História da Profilaxia Pré-Exposição (Truvada®)	14
4.2 PrEP na Saúde Pública	15
4.2.1 Estados Unidos da América do Norte	15
4.2.2 Reino Unido	17
4.2.3 Austrália	19
4.2.4 China	20
4.2.5 Quênia	22
4.2.6 Brasil	24
5.0 Conclusão	28
6.0 Limitações	30
7.0 Considerações Finais	30
8.0 Referências Bibliográficas	31

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARV	Antirretrovirais
AVAI	Anos de vida ajustados por incapacidade
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevotion</i>
DST	Doença sexualmente transmissível
EUA	Estados Unidos da América do Norte
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HSH	Homens que fazem sexo com outros homens
NHS	<i>National Health Service</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PEP	Profilaxia Pós-Exposição
PrEP	Profilaxia Pré-Exposição
UNAIDS	<i>United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
WHO	<i>Wolrd Health Organization</i>

Resumo

MONTES, J. N. **Contextualização sobre a profilaxia pré-exposição (PrEP) à infecção por HIV no âmbito da saúde pública.** 2018, 37p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

Unitermos: Profilaxia Pré-Exposição; Truvada; Combinação Emtricitabina e Fumarato de Tenofovir Disoproxil.

INTRODUÇÃO: Atualmente, pelos dados divulgados, é perceptível uma estagnação de novas infecções por *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), mas em parcelas mais jovens da população do gênero masculino. Com a aprovação regulatória da PrEP e sua adoção pelo SUS, a medicação começa a fazer parte da estratégia de prevenção combinada. **OBJETIVO:** Analisar o cenário de uso da PrEP na saúde pública por meio de publicações que avaliam a efetividade na prevenção. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Revisão bibliográfica do tipo narrativa nas bases de dados *Web of Science*, US National Library of Medicine – National Institutes of Health (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Cochrane Database of Systematic Reviews - Cochrane Library*, DATASUS, sites governamentais e de entidades internacionais e nacionais, revistas e jornais de grande circulação. **DISCUSSÃO:** Atualmente, a PrEP está aprovada em mais de 40 países ao redor do mundo. Nos EUA, os números de novas infecções das populações-chave como o HSH continuam aumentando e no país tem uma alta porcentagem de interessados em usar a terapia, mas ela só é disponível no mercado privado. No Reino Unido, cada nação tem uma abordagem diferente para a PrEP; no caso da Inglaterra, por exemplo, em razão da diminuição de novas infecções sem a adoção da PrEP e, também, ao seu alto custo, a profilaxia não será adotada. Na Austrália, o sistema público adotou a PrEP por meio de um sistema público que vende a medicação a preços mais acessíveis. Na China, apesar do alto número de pessoas interessadas e em situação de risco, o custo da medicação não permite sua adoção. No Quênia, um dos países com maior prevalência de HIV, a profilaxia demonstra ser uma ótima solução, mas apresenta barreiras culturais na sociedade. No Brasil, as porcentagens de adesão e a intensão de uso da profilaxia são altas e a tecnologia foi adotada no SUS com diretrizes focadas em populações alvo, ou seja, que demonstram maior risco de HIV. **CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS:** A profilaxia pré-exposição ao HIV é uma terapia nova para a diminuição de casos de novas infecções sendo uma tecnologia altamente recomendada para países com prevalência alta de HIV, principalmente, em populações de risco. Saliente-se, entretanto, que a sua adoção na saúde pública depende das características de cada país e de suas análises de custo-benefício. Considerando o Brasil, a sua implantação recente deverá ser acompanhada de estudos contínuos que possam avaliar a sua importância no contexto nacional.

1. Introdução

1.1. Origem da *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS)

O *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) foi descoberto no século XX sendo, relativamente, uma doença nova, se comparada com outras doenças infecciosas como malária, cólera e tuberculose que afetaram a população humana durante séculos.

O vírus teria surgido por meio de múltiplas transmissões dos *simian immunodeficiency viruses* (SIVs) entre espécies de primatas africanos. Durante uma dessas transmissões teria surgido o HIV tipo 1 subtipo M, principal causador da pandemia mundial de HIV/AIDS (SHARP; HAHN, 2011).

Casos esporádicos de AIDS foram documentados antes da década de 1970, sugerindo que epidemia atual teria começado durante o final da década de 1960 e o começo da década de 1970, sendo que, até a década de 1980, o vírus já teria se espalhado entre os cinco continentes tendo, assim, infectado entre 100.000 a 300.000 pessoas (MANN, 1989).

Em 1981, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) publicou um relatório descrevendo casos de uma infecção rara pulmonar, *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP), em 5 jovens homossexuais, anteriormente saudáveis em Los Angeles, que tiveram seu sistema imunológico comprometido. Esta menção oficial foi a primeira a relatar o que seria conhecido como a epidemia de HIV/AIDS. Ao final deste ano foram reportados 270 casos de deficiência imune severa sendo que 121 dos indivíduos faleceram (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES, 2016).

Em setembro de 1982, o CDC usou pela primeira vez o termo AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) e o definiu como: “uma doença, pelo menos moderadamente predivida, de um defeito na imunidade mediado por células, ocorrendo em uma pessoa sem caso conhecido de resistência diminuída a essa doença” (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES, 2016).

1.2. Fisiopatologia do HIV

O HIV é um retrovírus com duas formas conhecidas HIV-1 responsável pela AIDS humana e está espalhado por todo o globo, o HIV-2 é similar ao anterior só que menos virulento e restrito a certas localidades da África (RANG; DALE, 2012). O HIV-1 compreende ainda três subtipos distintos de vírus: M, N e O, sendo o subtipo M o causador de 90% dos casos totais de infecção (BROOKS; CARROLL; BUTEL; MORSE; MIETZNER, 2012).

O vírus se liga a proteínas na superfície das células do hospedeiro para poder entrar nas células. O principal alvo são as CD4 (marcador glicoproteico dos linfócitos T helper CD4⁺). As células CD4⁺ normalmente orquestrariam a resposta imunológica ao vírus, mas quando entra na célula, o HIV é integrado ao DNA do hospedeiro sofrendo transcrição e gerando novos *virions* desfigurando a resposta imunológica. O HIV intracelular pode permanecer latente por longos períodos (RANG; DALE, 2012).

São encontrados altos títulos de HIV em dois fluídos corporais – sangue e sêmen. Assim, o vírus é transmitido principalmente durante o contato sexual (inclusive orogenital) por exposição parenteral a sangue ou hemoderivados contaminados e de mãe para filho (transmissão vertical) durante a gravidez, parto e lactação (BROOKS; CARROLL; BUTEL; MORSE; MIETZNER, 2012).

1.3. Epidemiologia do HIV

1.3.1. Mundo

Segundo a *United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS) no mundo, em 2017, havia em média, 36.9 milhões de pessoas vivendo com HIV sendo que 21.7 milhões teriam acesso a terapia antirretroviral e, neste mesmo ano, houve 1.8 milhões de novas infecções, sendo que 75% das pessoas vivendo com HIV conheciam seu estado sorológico.

A prevalência mundial atual é estimada em 0.8% dos adultos entre 15 e 49 anos vivem com HIV, sendo que, dois terços dessa população estão localizados no continente africano que contém 4.1% de prevalência entre os adultos (Figura 1) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

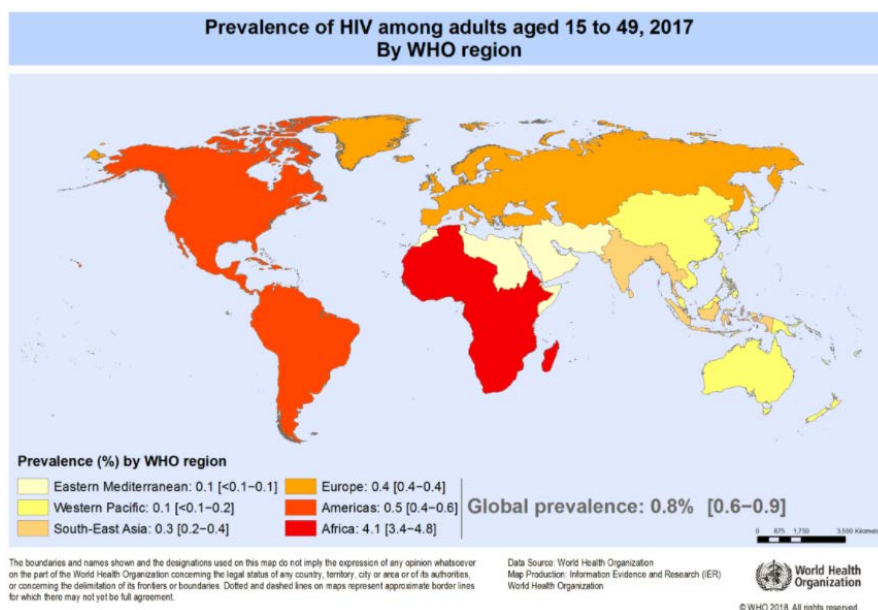


Figura 1 – Pandemia de HIV em 2017 (Adaptado de WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Observa-se, de acordo com os dados da UNAIDS (Figura 2), uma estabilização no número de novos casos mundialmente diagnosticados nos últimos anos (2015-2017), indo contra a tendência anterior de diminuição de novas infecções.

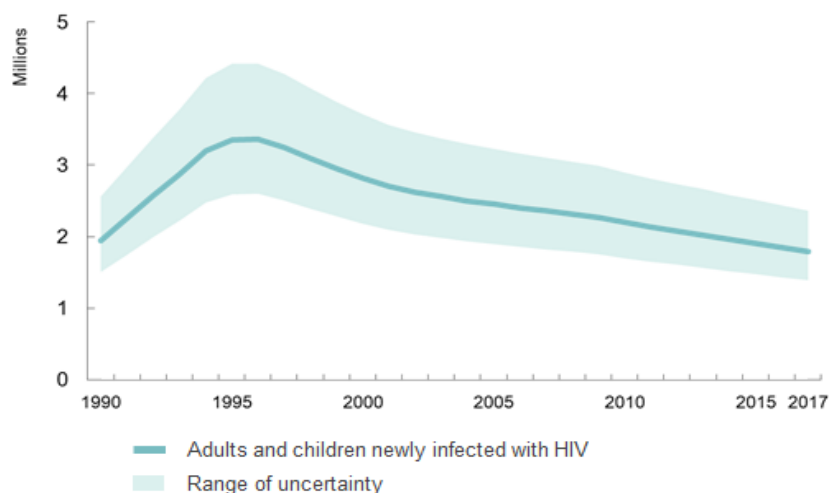


Figura 2 – Novas infecções entre adultos e crianças 1990 – 2017 (adaptado de UNAIDS).

1.3.2. Situação no Brasil, segundo o boletim Epidemiológico de 2017, para melhor contextualização do cenário atual

No Brasil, foram notificados 194.217 casos de infecção pelo HIV. Somente no ano de 2016 foram 37.884 novos casos e até junho de 2017 foram 16.371 novos casos reportados. A região Sudeste lidera com maior número de casos, seguida pelas regiões Sul, Nordeste, Norte e Centro-Oeste (Tabela 1) (Boletim Epidemiológico de 2017).

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Total
Brasil	6862	7457	8041	9539	11318	12891	18537	28957	36360	37884	16371	194217
Norte	158	194	259	406	475	556	894	2246	3381	3912	1794	14275
Nordeste	409	469	607	832	1144	1325	2153	4795	7190	7693	3680	30297
Sudeste	4928	5308	5592	6287	6963	7701	9482	12966	14907	15759	6546	96439
Sul	1141	1269	1294	1608	2057	2520	4712	6751	8067	7688	3168	40275
Centro-Oeste	226	217	289	406	679	789	1296	2199	2815	2832	1183	12931

Tabela 1 - Casos de HIV notificados segundo UF e região de residência por ano de diagnóstico.

Dados até 30/06/2017 (Adaptado de: BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2017).

A principal via de transmissão entre menores de 13 anos é a vertical (93,7% dos casos) e entre maiores de 13 anos foi a sexual, tanto em homens (95,8%), como mulheres (97,1%). Apesar do predomínio da exposição heterossexual entre a população masculina, observa-se aumento na proporção de casos entre homens que fazem sexo com outros homens (HSH) demonstrando um incremento de 32,9% nos últimos dez anos (35,6% em 2006 para 47,3% em 2016). No caso dos usuários de drogas injetáveis (UDI) a proporção demonstra estar diminuindo com o passar dos anos no País, representando apenas 3,2% dos casos entre homens e 1,9% dos casos entre mulheres no ano de 2016 (Figura 3) (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2017).

Como se pode observar na Figura 4, a principal via de transmissão entre homens e mulheres com 13 anos de idade ou mais foi a via sexual em todo Brasil, não havendo diferenças entre as regiões. Já a região Sudeste apresentou um predomínio da categoria de exposição homossexual (46,1% dos casos) no ano de

2016; para as demais regiões, há o predomínio da heterossexual. No mesmo ano, a região Sul apresentou maior proporção de UDI, com 5,3% dos casos (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2017).

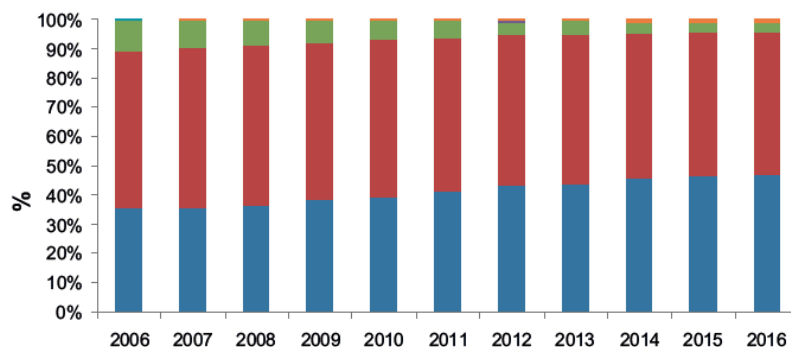


Figura 3 - Distribuição percentual dos casos de AIDS em homens de 13 anos ou mais segundo categoria de exposição, por ano de diagnóstico. (Adaptado de: BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2017)

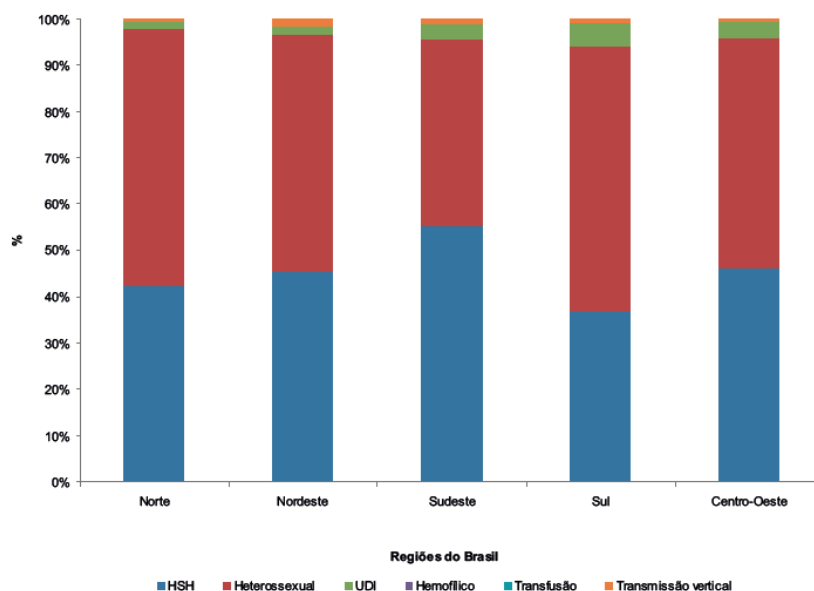


Figura 4 - Distribuição percentual dos casos de AIDS em homens de 1 ano ou mais, segundo categoria de exposição, por região de residência. (Adaptado de: BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2017)

No País temos um predomínio de mais homens recém-infectados que mulheres, sendo que em 2016 a razão M:F foi de 2,5 (Figura 5). Em ambos os sexos a faixa de escolaridade mais afetada é a de pessoas com ensino médio completo, representando 27,1% dos casos totais de novas infecções de 2007 até junho de 2017 (Figura 6). Em relação à raça, as populações mais afetadas no total são a branca (47,6%) e a parda (40,2%), sem diferença significativa entre os sexos (Figura 6) (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2017).

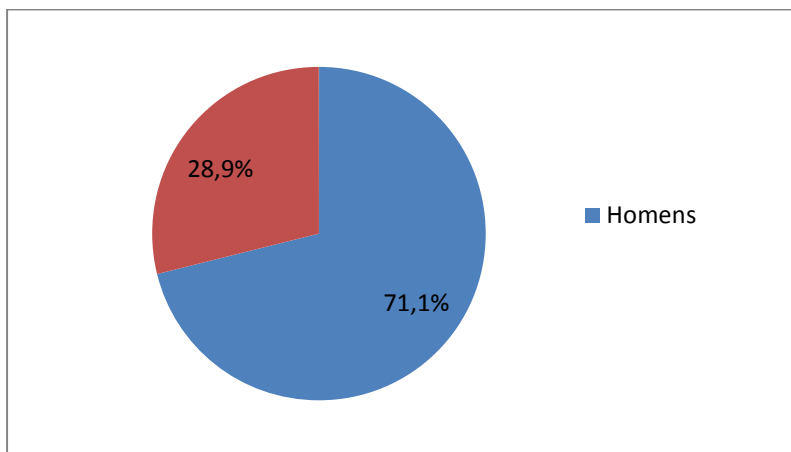


Figura 5 – Razão entre homens e mulheres recém-infectados em 2016. (Adaptado de: BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2017)

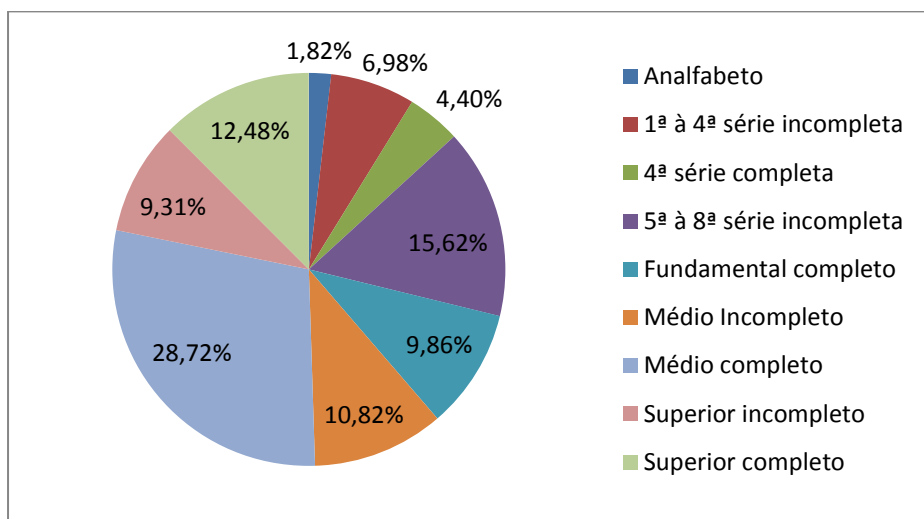


Figura 6 – Percentual de casos de recém-infectados em 2016 em relação com a escolaridade. (Adaptado de: BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2017)

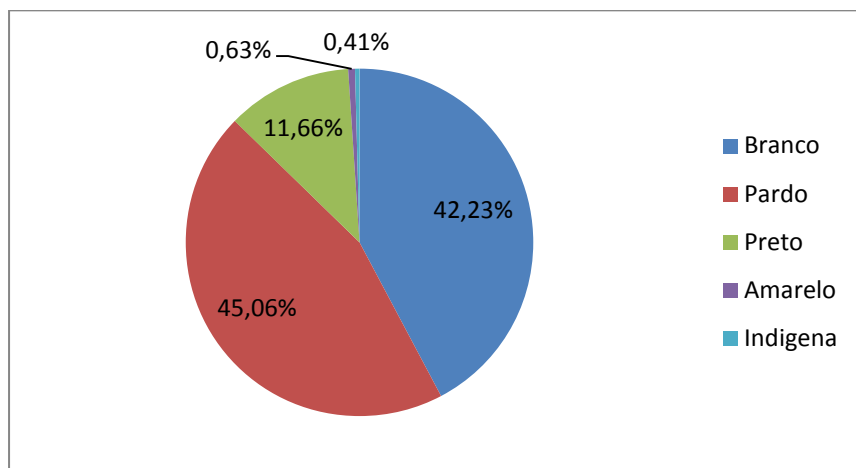


Figura 6 – Percentual de casos de recém-infectados em 2016 em relação com a raça/cor. (Adaptado

de: BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2017)

Há também, segundo dados do último Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde de 2017, um crescimento do número de jovens soropositivos (15 a 24 anos). De 2006 a 2016, a taxa de detecção de casos de HIV entre jovens do gênero masculino entre 15 a 19 anos quase que triplicou (de 2,4 para 6,7 casos por 100 mil habitantes) e, entre os jovens de 20 a 24 anos, a taxa mais do que dobrou (de 16,0 para 33,9 casos por 100 mil habitantes) (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2017).

Outras populações afetadas no Brasil são profissionais do sexo e mulheres transexuais, que apesar de representarem uma menor população têm taxas altas de risco e infecção de HIV (GRINSZTEJN, 2018).

1.4. Profilaxia Pré-Exposição ao HIV (PrEP)

A Profilaxia Pré-Exposição (PrEP, do inglês Pre-Exposure Prophylaxis) consiste no uso de antirretrovirais, no caso do Brasil, um comprimido por dia do Truvada®, associação de 200 mg emtricitabina e 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxil (antirretrovirais - ARV), em uma combinação de práticas sexuais mais seguras para reduzir o risco de adquirir a infecção pelo HIV-1, adquirido sexualmente em adultos de alto risco (Bula Truvada® - ANVISA, 2017). A emtricitabina e o fumarato de tenofovir disoproxil são inibidores da atividade da transcriptase reversa do HIV-1 que competem com diferentes substratos naturais da enzima se incorporando na cadeia de DNA viral e assim causando a terminação da cadeia (Bula Truvada® - ANVISA, 2017).

No estudo clínico internacional *Preexposure Prophylaxis Initiative* (iPrEx), que avaliou a PrEP oral diária em homens que fazem sexo com homens (HSH) e mulheres transexuais, houve redução de 44% no risco de aquisição de HIV com o uso diário de comprimido único de emtricitabina (FTC) combinada ao fumarato de tenofovir desoproxila (TDF). A eficácia da profilaxia foi fortemente associada à adesão: em participantes com níveis sanguíneos detectáveis da medicação, a redução da incidência do HIV foi de 95% (GRANT, 2010).

Mesmo em condições mais distantes da realidade da pesquisa clínica, a PrEP vem se mostrando efetiva para a prevenção do HIV. No estudo clínico PROUD, que avaliou o uso aberto de PrEP em HSH com risco de infecção por HIV,

observou-se 86% de eficácia da intervenção (MCCORMACK, 2016).

Os principais efeitos adversos a serem observados quando se utiliza da terapia são o aparecimento ou agravamento de uma insuficiência renal, já que a eliminação dos princípios ativos é feita pelo rim, e uma diminuição da densidade óssea em longo prazo associada ao fumarato, que aumenta os marcadores que sugerem uma remodelação óssea (Bula Truvada® - ANVISA, 2017).

1.5. Prevenção Combinada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018)

Prevenção combinada ao HIV é uma estratégia que utiliza diferentes abordagens de prevenção (biomédica, comportamental e estrutural) aplicadas a múltiplos níveis para responder as necessidades de determinados segmentos populacionais e determinadas formas de transmissão. As intervenções biomédicas são voltadas na redução do risco de exposição mediante interação do vírus com a pessoa passível de infecção, como por exemplo, métodos de barreira física (preservativo) e uso de antirretrovirais (Profilaxia Pós-Exposição – PEP e a Profilaxia Pré-Exposição – PrEP).

As intervenções comportamentais contribuem com o aumento da informação e a percepção de risco de exposição ao HIV por meio de mudanças comportamentais individuais e das comunidades. Exemplos de intervenções comportamentais são o incentivo ao uso de preservativos e testagem regular, assim como, o aconselhamento sobre HIV/AIDS e outras doenças sexualmente transmissíveis (DST).

As intervenções estruturais são voltadas para fatores e condições socioculturais que influenciam na vulnerabilidade de indivíduos e grupos culturais específico ao HIV envolvendo preconceito, estigma, discriminação. Como ações contra racismo, sexismo, Lésbicas/Gays/Bissexuais/Travestis/ Transexuais ou Transgêneros fobia (LGBTfobia) e promoção de campanhas de conscientização.

As populações chave para a prevenção combinada são aquelas que apresentam a prevalência de HIV superior à nacional, que são homens que fazem sexo com outros homens (HSH), transgêneros, pessoas que usam drogas, pessoas privadas de liberdade e trabalhadores de sexo. Os segmentos da população prioritários são adolescentes e jovens, indivíduos em situação de rua e a população negra e indígena.

1.6. Justificativa

Considerando o cenário do País em relação à transmissão do HIV e para conter o aumento do número de novas infecções, o governo brasileiro, por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), começou a oferecer a PrEP, desde dezembro de 2017, para grupos de maior risco de contrair HIV, como profissionais do sexo, homens que fazem sexo com outros homens, mulheres transexuais e casais sorodiscordantes (um parceiro é soropositivo e outro não). Desse modo, o Ministério da Saúde incluiu a PrEP na estratégia de Prevenção Combinada (PORTAL BRASIL, 2017).

Como a PrEP é uma tecnologia em saúde recente, cuja submissão feita à agência *Food and Drug Administration* foi realizada em 2004, é relevante a atualização do cenário envolvendo essa tecnologia no País.

2. Objetivo

Analisar o uso da PrEP em saúde pública por meio de publicações que avaliam o cenário de sua utilização e a efetividade na prevenção.

3. Materiais e Métodos

O projeto consiste em revisão bibliográfica do tipo narrativa. A metodologia utilizada foi uma pesquisa documental nas bases de dados *Web of Science*, *US National Library of Medicine – National Institutes of Health (PubMed)*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *Cochrane Database of Systematic Reviews - Cochrane Library*, *DATASUS*, *sites* governamentais e de entidades internacionais e nacionais, revistas e jornais de grande circulação publicados nos últimos 10 anos.

Foram selecionados estudos e/ou documentos publicados em inglês, português e espanhol por meio da leitura de títulos e de resumos para, posteriormente, do artigo completo, daqueles que foram ao encontro do objetivo proposto.

Artigos publicados em outro idioma ou que não atenderam aos objetivos deste trabalho foram excluídos, além daqueles que não se encontram no período proposto.

Foram utilizados os seguintes termos para a realização da pesquisa nas bases de dados: PrEP; Truvada; PrEP and *Brazil*; PrEP and *Cost*; PrEP and *EUA*, PrEP and *China*, PrEP and *UK*, PrEP and *Australia* e PrEP and *Kenya*.

4. Discussão

4.1. História da Profilaxia Pré-Exposição (Truvada®)

O tenofovir teve sua patente submetida à agência *Food and Drug Administration* (FDA) no ano de 1986, mas somente em 1997 que a *Gilead Sciences, Inc.*, proprietária da patente do Truvada®, e a *University of San Francisco* notaram o efeito terapêutico contra a infecção pelo HIV e começaram a fazer estudos para o desenvolvimento uma nova medicação (PrEP for HIV - History of Gilead, PrEP, and Truvada, 2018). Em agosto de 2004, a FDA aprovou a combinação da emtricitabina com o fumarato de tenofovir disoproxil, dois medicamentos separados da *Gilead Sciences, Inc* (Emtriva® e Viread®), como tratamento de dose fixa para a infecção pelo HIV (Drugs.com – Truvada Approval History, 2018).

Saliente-se, entretanto, que o artigo de eficácia *in vitro* (BOROTO-ESODA, 2006) está disponibilizado na base de dados PubMed, e o primeiro artigo sobre ensaios clínicos em humanos foi disponibilizado em 2007 (BLUM, 2007).

Em julho de 2012, após uma série de estudos clínicos, o Truvada® foi aprovado pela FDA com a indicação de prevenção da infecção por HIV, sexualmente adquirido, em adultos e crianças maiores de 12 anos, se tornando o primeiro medicamento aprovado para essa finalidade (PrEP for HIV - History of Gilead, PrEP, and Truvada, 2018).

Atualmente, a PrEP está aprovada em mais de 40 países ao redor do mundo (Figura 7). No Brasil, a ANVISA aprovou o medicamento em 29 de maio de 2017 para sua indicação de prevenção a infecções pelo vírus do HIV.

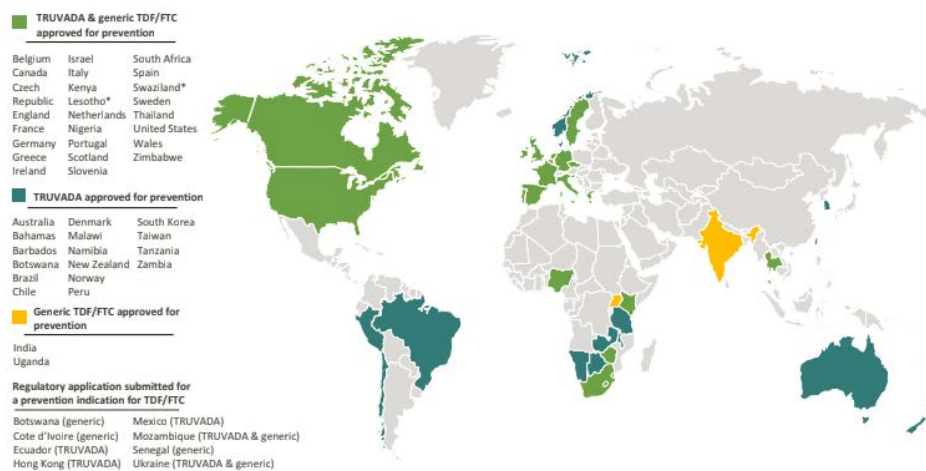


Figura 7 – Status regulatório da PrEP até junho de 2018. (Adaptado da AVAC)

4.2. PrEP em Saúde Pública

4.2.1. Estados Unidos da América do Norte

Os Estados Unidos da América do Norte (EUA) decidiram como estratégia nacional a meta de redução de 25% no número de novos diagnósticos de HIV até o ano de 2020, em comparação com o ano de 2010. Neste contexto, a PrEP entra com um grande papel na saúde americana, para a expansão do aumento de métodos preventivos ao HIV (WEISS, 2018).

O país demonstra já uma queda anual de novos diagnósticos (SULLIVAN, 2018), mas os números das populações-chave como o HSH continuam aumentando, sendo que eles representam o maior número de infecções e, praticamente, metade das pessoas que vivem com HIV nacionalmente (ELSESSER, 2016). Dois terços das novas infecções são relacionados à HSH, principalmente, na faixa dos 24 aos 34 anos que o número de diagnósticos vem aumentando gradualmente a cada ano, sendo que nos EUA a população negra e latina são as que apresentam maior crescimento da incidência de novas infecções (SULLIVAN, 2018).

O CDC estima que 1.2 milhões de pessoas soro negativas vivam em persistente situação de alto risco à infecção do vírus no país, se tornando elegíveis para o uso da PrEP (WEISS, 2018), sendo que a combinação de emtricitabina com o fumarato de tenofovir disoproxil administrado via oral é a única medicação registrada para PrEP, pela FDA, nos EUA (SULLIVAN, 2018).

Apesar de registrar crescimento de usuários de PrEP que passou de 2012

para 2017, respectivamente, de 8.768 para 100.282 usuários (SULLIVAN, 2018), isto representa que apenas 5% dos HSH utilizam o método como prevenção. Modelos matemáticos sugerem que se 40% dos HSH de alto risco usassem a profilaxia, um terço das novas infecções por HIV, que ocorreriam na próxima década seriam prevenidas, chegando na meta americana de redução (RANJIT, 2018).

Além disso, o impacto da terapia não depende somente de quem começa o tratamento, mas, também, de quem consegue mantê-lo. Nos EUA, um quarto de todos os pacientes que começaram PrEP, depois de um período de 3 anos descontinuaram e, entre a população de HSH, o número foi de um a cada 5 pessoas, sendo a descontinuação mais frente na população mais jovem (SULLIVAN, 2018).

Em relação às mulheres transexuais no estudo iPrEx, observou-se que essa população apresentava mais de 5 parceiros nos últimos 3 meses e se envolvia mais em prostituição e sexo anal sem preservativo, se comparado com HSH. Entre as mulheres transexuais, os indivíduos que apresentavam maior risco de contrair HIV demonstraram, também, a menor adesão em relação ao uso da PrEP, oposto do que foi encontrado em relação aos HSH (DEUTSCH, 2015).

As principais barreiras descritas para o uso da PrEP são manter o conhecimento contínuo sobre o método, se a população tem vontade de utilizá-la e a adesão (SULLIVAN, 2018). Em relação, ao conhecimento do método, por exemplo, em Nova York, onde muitos médicos mencionaram não estarem cientes ou, ainda, porque têm preocupações com o uso. Esta situação, se deve, provavelmente, ao fabricante não ter feito uma divulgação apropriada para prescritores, durante os primeiros anos após a aprovação pela FDA (ARD, 2018).

Outro estudo, em 2015, avaliou a quantidade de departamentos americanos de saúde locais trazem algum tipo de atividade relacionada à PrEP. Foi observado que apenas 29% dos departamentos locais no país tinham algum tipo de ação/implementação relacionada à profilaxia, sendo mais comuns em cidades com grandes populações (acima de 500 mil habitantes) e no oeste americano. Destes que traziam alguma implementação, apenas 61% receberam alguma verba local, estadual ou federal e 38% reportaram não terem recebido nenhuma verba específica para suporte da PrEP. Das que reportaram não terem nenhuma ação voltada para o método, 13% esperam formalizar uma em até 4 anos (WEISS, 2018).

A efetividade da PrEP está muito ligada à vontade do uso e sua aceitação

como estratégia de prevenção, assim como, a adesão ao método, tornando ambas barreiras para o uso na população (GOLUB, 2013). Os principais motivos que tornam estes fatores barreiras são a desconfiança em relação a efetividade de proteção, questões quanto a segurança da profilaxia em relação a reações adversas em curto e longo prazo e o custo de manter a terapia (ELSESSER, 2016). Cerca de 70% dos HSH com auto risco de infecção se demonstraram dispostos a usar o método se acreditassem que ele seria 80% efetivo em prevenir a infecção do HIV (RANJIT, 2018).

Entretanto, existem também fatores facilitadores ao uso da profilaxia que podem ser implementados para evitar as barreiras, como o acesso livre e gratuito à PrEP, disponibilização de atendimento individualizado e a serviços regulares de saúde sexual e testagem de HIV (GOLUB, 2013).

Um problema que pode surgir nos EUA, em relação a um fator facilitador do uso da PrEP, é a diminuição ainda maior do uso de preservativos, que vem caindo desde 2005. Em estudo conduzido em Nova York, metade das pessoas interessadas no uso da profilaxia demonstrou a intenção de diminuir o uso de preservativos enquanto estivessem usando a terapia; mostrando duas motivações possíveis: a de proteção contra o HIV e a de obter melhor experiência sexual sem o uso de preservativos (RANJIT, 2018).

4.2.2. Reino Unido

O Reino Unido apresenta, atualmente, cenário de queda de novas infecções do HIV, com a diminuição de 18% de novos casos de 2015 para 2016. A diminuição é mais aparente na população de HSH do país com queda de 21% dos novos casos em 2016, se tornando um dos primeiros países europeus a observar um declínio tão expressivo nessa população (UNITED KINGDON, , 2017).

O principal motivo da queda seria o grande investimento da testagem pelo HIV e tratamento da população, resultando na diminuição do número de pessoas soropositivas que não conhecem seu estado ou, que conhecem, mas não estavam em tratamento. Em 2016, 87% da população conheciam seu estado, 96% estavam em tratamento com antirretrovirais e 94% dos que estavam em tratamento estão com a carga viral indetectável (AVERT, , 2018). Outro motivo que ajudou na queda do número de transmissões foi o uso de PrEP entre HSH com alto risco de infecção

(BROWN, 2017).

No Reino Unido, a disponibilidade da PrEP é fragmentada entre as suas quatro nações componentes. Na Escócia, o *National Health Service* (NHS) escocês comissiona formulações genéricas de PrEP em clínicas de saúde sexual, no País de Gales, a PrEP foi implementada por meio de estudos públicos com monitorização, na Irlanda do Norte a situação é incerta devido situação política do país e na Inglaterra o NHS decidiu, em 2015, não comissionar a profilaxia para a população após o final do estudo PROUD (em português, significa orgulho), que ocorreu no país, devido a problemas com custo-efetividade do método e responsabilidades legais do NHS. Mas, em 2017, foi anunciado um megaestudo de implementação da PrEP chamado IMPACT que iria responder questões não vistas no estudo PROUD, em decorrência ao tamanho de população (PAPARINI, 2018).

O número de pessoas que utiliza PrEP no Inglaterra, são pessoas que participaram de ensaios clínicos no país ou que compram via *online* a medicação. Estimava-se que até 2014, somente, 500 pessoas utilizassem o método e que até 2016 se teriam apenas algumas centenas adicionadas (BROWN, 2017).

Devido a não estar disponível na Inglaterra a profilaxia foi relatado que muitos indivíduos HSH começaram a utilizar o “DIY PrEP”, que consiste na compra *online* ou em outras rotas alternativas de medicações genéricas para PrEP. Também foi formado em Londres o chamado “PrEP Club”, que ajuda a informar as pessoas sobre como obter e como usar o método, dando suporte durante o processo (PAPARINI, 2018).

Usando modelos matemáticos foi estimado que se 4.000 HSH tivessem iniciado a PrEP até o final de 2016, pelas projeções até 2030 seriam, então, de 38.900 pessoas utilizando o tratamento (CAMBIANO, 2017).

Ao se introduzir a PrEP foi calculado que, em 80 anos, 25% das infecções futuras entre HSH teriam sido evitadas, sendo que 58% desses casos seriam evitados, indiretamente, devido à prevenção da transmissão progressiva. O resultado disso foi o ganho de 220.000 anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ) (CAMBIANO, 2017).

O orçamento para o tratamento de HIV em 2016, no Reino Unido, foi de 450 milhões de libras e chegaria ao seu pico de 850 milhões em 30 anos. Com a inclusão da PrEP, esse pico chegaria 10 anos mais cedo, demonstrando maior gasto no início da inclusão da estratégia na saúde pública, mas em 40 anos de sua adoção

é estimado que sua razão de custo-efetividade chegue a menos de 13.000 libras por AVAQ, resultando em uma economia de 1 bilhão de libras em 80 anos (CAMBIANO, 2017).

4.2.3. Austrália

A Austrália, em 2015, tinha 25.313 pessoas vivendo com HIV e foi reportado 1025 novos casos (RYAN, 2018) sendo que há uma epidemia de HIV concentrada na população HSH, em quase três quartos (73%) dos casos de novas infecções que são notificadas, enquanto que, a população heterossexual, responde por 20% dos novos casos. Mas neste país, 40% das novas infecções são de pessoas originárias de países com alta prevalência de HIV ou de pessoas que tiveram parceiros destes países (WRIGHT, 2018).

O país endossou o compromisso com as Nações Unidas de erradicar as novas transmissões de HIV até o ano de 2020. Para chegar nesse objetivo ela adota há anos diversas estratégias de redução de transmissão como incentivo do uso de preservativos, testagem regulares de HIV, PEP e tratamento imediato para quem for diagnosticado soropositivo (WRIGHT, 2018). Mas, mesmo com esses esforços, o número de novas infecções permaneceu estável nos últimos quatro anos, tornando a PrEP um método essencial para tentativa de redução dos números (RYAN, 2018).

Entre 2011 e 2015 foram feitas pesquisas com a população HSH soronegativa para se descobrir qual seria a sua aceitação do método; 54,4% apoiaram o uso da PrEP e 39% responderam que teriam relações sexuais com usuários da profilaxia. O maior interesse no uso está associado, normalmente, com idades mais jovens, maiores números de parceiros sexuais, ter tido relações com homens soropositivos ou já terem utilizado PEP anteriormente (HOLT, 2017).

Em novembro de 2017, as autoridades regulatórias da Austrália aprovaram a PrEP e foram criadas as diretrizes australianas para o uso baseadas no risco individual de aquisição do HIV (RYAN, 2018). Para ser elegível ao uso de PrEP no país, o paciente necessita apresentar um histórico comportamento de risco sexual e/ou de uso de drogas classificado como “alto risco” ou como “médio risco”, no caso do último, a elegibilidade deve ser vista, clinicamente, caso a caso. As condições para que o paciente seja considerado com comportamento de “alto risco” ou “médio risco” é avaliado se a pessoa é HSH, heterossexual, transexual ou usuário de

drogas, tendo sua condição específica de análise de comportamento (WRIGHT, 2018).

A partir do dia primeiro de abril de 2018, a PrEP entrou na lista de medicamentos do *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) que permite a compra da medicação com concessão governamental (RYAN, 2018). Deste modo, é possível adquirir a medicação por AUD\$ 39,50 por mês (ZHOU, 2018). A compra também pode ser feita via setor privado em que o custo da medicação fica de AUD\$ 900 por mês, ou por importação, em que o preço fica entre US\$ 70 a US\$ 230 (RYAN, 2018).

4.2.4. China

Na China, há entre 5 a 10 milhões de HSH vivendo no país, sendo que a incidência de HIV reportada nesta população é uma das maiores, globalmente, com 6.78 a cada 100 pessoas (WANG, 2018) representando um terço de todas as novas infecções por HIV na China, se tornando um grupo principal para as políticas de prevenção ao vírus (WEI; RAYMOND, 2018).

A proporção de novos casos de HIV devido à transmissão sexual vem crescendo muito no país, de 78,7% em 2011 para 94,5% em 2015, e mesmo com altos níveis de conhecimento sobre o HIV, principalmente na população HSH, o uso de preservativos é considerado subótimo (WANG, 2018).

A percepção de risco ao HIV na população HSH é alta, com 64,5% concordando com a afirmação de que é provável que contrairão HIV, nos próximos 12 meses, com aproximadamente metade (51,4%) dizendo que sempre usam preservativo com os parceiros regulares e 20,3% afirmando que nunca usam (WANG, 2018).

Em estudo baseado na população de Hong Kong, em que a prevalência de HIV entre HSH é de 5%, foi criado um modelo para simulação dos benefícios da adoção da PrEP na cidade. Foi observado que sem a adoção do método haverá um crescimento contínuo de novas infecções do período de 2012 até 2021, onde a prevalência passaria de 0.08, em 2011, para 0.19, em 2021, incidência aumentaria de 1.1 para 1.6 a cada 100 pessoas e o número de novas infecções, por ano, passaria de 395 em 2011 para 604 em 2021. Com a suposição da implantação da prevenção em 2017, de que teríamos 90% dos usuários com alta aderência, seria possível prevenir 55% das novas infecções até 2021, mas caso tivesse apenas 10%

de alta adesão, apenas 8% das novas infecções seriam evitadas (WONG, 2018).

O conhecimento sobre a PrEP na China é baixo, por volta de um a cada cinco HSH conheciam o método. Entretanto, a intensão de uso é alta com 71,3% da população disposta a usar a profilaxia caso disponível no país, sendo que os motivos principais para quererem utilizar a PrEP seriam a prevenção do HIV e terem maior responsabilidade pela própria saúde. Já os principais motivos que impedem o uso são possíveis efeitos colaterais e a falta de vontade de usar medicação, por um longo período de tempo (WANG, 2018).

Devido à dependência da aderência para o sucesso da terapia, foi feito estudo na população HSH chinesa focado na observação desse parâmetro. Foi observado uma adesão média de 64,29%, sendo que a porcentagem de pessoas com alta adesão foi de 32,33%, de aderência intermediária de 38,97% e de aderência baixa de 28,70%. Os maiores motivos da baixa aderência pelos participantes foram o esquecimento da medicação, a preocupação com reações adversas e não trazerem a medicação junto com eles (QU, 2018).

A China apresenta certas barreiras muito específicas do país que torna a adoção da PrEP desafiadora considerando que a parte cultural voltada para a saúde é uma das grandes responsáveis. A população acredita na prevenção de doenças pelo exercício, dieta e boas relações pessoais com família e amigos e, quando uma doença ocorre, normalmente, é tratada com a medicina oriental tradicional chinesa que é, preferencialmente, utilizada do que a medicina ocidental (WEI; RAYMOND, 2018).

Um fator muito importante também é o estigma da população HSH enfrenta, com 19,3% da população não disposta usar a profilaxia devido à preocupação do que as pessoas vão pensar a seu respeito (WANG, 2018). Apesar da existência de campanhas anti-HIV, estigma no país, e o maior crescimento da visibilidade LGBT, a homofobia e o preconceito com HIV positivos ainda são muito disseminados. O resultado é a baixa testagem HIV e o medo de que o uso de PrEP exporia a sua orientação sexual e o seu *status* ou, então, do parceiro, em relação ao HIV (WEI; RAYMOND, 2018).

Considerando que 30% da população de HSH (aproximadamente 2,5 milhões de pessoas) é considerada com alto risco de infecção pelo vírus do HIV são, assim, elegíveis para a utilização da PrEP (MUESSIG, 2010). Foi feito, a partir da suposição da adoção da PrEP, um modelo estatístico calibrado para previsão dos

custos futuros da terapia (ZHANG, 2018). Como resultado, foi obtido sem a adoção da PrEP que a China teria, entre 2018 e 2037, 2.3 milhões de novas infecções e que 750.091 pessoas iniciariam o tratamento com ARV. Também, são previstos o número de 1.846.449 mortes por HIV e 3.331.255 anos de vida ajustados por incapacidade (AVAI), resultando em custo de US\$ 5.143 milhões, em cuidados médicos relacionados ao HIV (ZHANG, 2018).

A profilaxia, caso fosse adotada e utilizada por 50% da população alvo, permitiria a redução de 256.200 novas infecções, de 155.100 mortes e de 603.900 AVAIs até 2037. Entretanto, não é considerada custo-efetiva na China, onde a PrEP custa US\$ 3.500/pessoa a cada ano, gerando um gasto de US\$ 22.6 bilhões, nos 15 primeiros anos (ZHANG, 2018).

O resultado negativo foi devido ao alto custo do medicamento no país (US\$ 3.500) e devido ao baixo custo do tratamento padrão com ARV. Desse modo foi concluído que o preço do Truvada® deveria ser diminuído pela metade (US\$ 1.700), para que o tratamento tenha um bom custo-benefício (ZHANG, 2018).

4.2.5. Quênia

O Quênia tem a quarta maior epidemia de HIV do mundo, com prevalência na população adulta de 4,8% e com cerca de 1,5 milhões de pessoas vivendo com HIV, em 2017. Neste mesmo ano, ocorreram por volta de 53.000 novas infecções em adultos e crianças e 28.000 mortes por AIDS (UNAIDS, Kenya, 2017). As populações mais atingidas pela epidemia são profissionais do sexo, jovens adultos, HSH e mulheres (AVERT, 2017).

Em 2016, as diretrizes para tratamento e prevenção do HIV, com o uso de drogas antirretrovirais, recomendou o uso da PrEP em pessoas que tenham um “risco significativo” para infecção do vírus. A definição para “risco significativo” é entendida como uma variedade de comportamentos, mas que não inclui especificamente o sexo anal. Em 2017, o Quênia começou um programa nacional de uso de PrEP para pacientes que fossem elegíveis nos quesitos mencionados nas diretrizes, sendo que elas não contêm fatores de risco específicos da população HSH (WAHOME, 2018).

Estudo desenvolvido focado na população HSH queniana identificou que 80% desta população está com alto risco de aquisição de HIV, com uma incidência

alta de 4.1 a cada 100 pessoas por ano. Também, identificou que destes em alto risco, 11,4% não seriam elegíveis ao uso de PrEP, pelas diretrizes atuais (WAHOME, 2018).

O principal motivo para a não inclusão de fatores específicos para a prevenção da população HSH é o preconceito no país. No Quênia, a homossexualidade é considerada ilegal e punível pela lei, assim, esse grupo de população sofre com o estigma e a dificuldade de acesso a serviços de saúde. Até profissionais treinados especificamente para atender HSH acabam sofrendo preconceito por parte de membros da comunidade e de outros profissionais da saúde (WAHOME, 2018).

Outro grupo muito atingido pela epidemia são as mulheres que, em 2015, mais de 50% das novas infecções por HIV na África Subsaariana aconteceram na população feminina e, metade desses casos, ocorreu em mulheres entre 15 e 24 anos. Assim, mulheres mais jovens têm a probabilidade duas vezes mais alta que um homem jovem de contrair HIV (PYRA, 2018).

A aderência à PrEP na população feminina está muito associada com o comportamento sexual de risco; mulheres que apresentaram comportamento de risco contínuo, também, apresentaram adesão constante ao tratamento demonstrando, assim, que as mulheres alinham o uso da PrEP com momentos de maior risco à infecção por HIV (PYRA, 2018).

Como o Quênia apresenta alta prevalência de HIV, a Organização Mundial da Saúde recomenda o uso da PrEP em mulheres grávidas e lactantes soronegativas (PINTYE, 2018), isto devido a uma estimativa em que nestes países, um terço das transmissões de mãe para filhos, se deve a uma infecção aguda por HIV durante a gravidez ou amamentação (JOHNSON, 2012), mesmo a profilaxia ainda ter dados muito limitados sobre o uso em mulheres grávidas e lactantes (HEFFRON, 2017).

Em estudo focado nas mulheres grávidas quenianas identificou que quase todas as participantes afirmaram estarem em alto risco de contraírem HIV em decorrência às mudanças em seus relacionamentos já que, com a gravidez, elas se sentem menos íntimas com seus parceiros e estes podem procurar ter relações com outras pessoas e se infectarem com o vírus (PINTYE, 2018).

Ao serem apresentadas à PrEP a maioria das participantes demonstrou interesse no método devido sua percepção de alto risco, mas as mulheres

apresentaram barreiras que poderiam impedir ou interromper o uso. A principal barreira mencionada é sobre a percepção dos outros com elas, já que seriam as “mesmas drogas” usadas para tratamento e prevenção e, portanto, poderiam ser confundidas com pessoas soropositivas sofrendo, assim, o estigma da comunidade e, principalmente, do marido, que a partir de relatos das participantes poderiam ficar violentos achando que elas “trouxeram o HIV para dentro da casa”. A solução que muitas encontraram para diminuir a reação negativa do marido foram consultas junto com seus parceiros para que o médico explique melhor sobre a PrEP (PINTYE, 2018).

4.2.6. Brasil

Com o aumento do número de infecções por HIV em populações específicas do Brasil, mesmo com a prevalência baixa na população em geral, a inclusão da PrEP na estratégia de prevenção combinada está de acordo com o planejamento do governo brasileiro, ainda mais que, com a adoção, haverá não somente a prevenção do vírus de maneira medicamentosa como, também, a expansão da testagem entre a população mais vulnerável (LUZ; BENZAKEN, 2018).

O estudo PrEP Brasil realizado entre 2014 e 2016 demonstrou uma alta retenção e adesão à profilaxia, principalmente, entre a faixa mais jovem de participantes (18 a 24 anos) e entre pessoas que tiveram relações soro discordantes, mostrando que as populações mais visadas para o método, também, são as mais aderentes ao tratamento gerando mais efetividade deste (GRINSZTEJN, 2018).

Além disto, durante o estudo foi notado que o comportamento sexual dos participantes não se alterou, não havendo mudança no comportamento sexual de risco, mas foi observada uma maior incidência de sífilis, similar a estudos internacionais (GRINSZTEJN, 2018).

Outros fatores importantes a serem considerados na inclusão da terapia na saúde pública são o quanto a população alvo (HSH e mulheres transexuais) conhece o método e quanto dela está disposta a utilizá-lo (HOAGLAND, 2016).

No Brasil, foi observado que 61,3% conhecem a PrEP, sendo a maior parte de pessoas mais velhas, que tiveram 12 ou mais anos de educação e localizadas em São Paulo. Além disso, pessoas testadas positivamente para o HIV tiveram menor conhecimento da existência do método que pessoas testadas negativamente, ou

seja, 47% e 63%, respectivamente (HOAGLAND, 2016).

No caso do intensão de usar a profilaxia, após o seu conhecimento, 82,1% demonstraram grande interesse, caso estivesse disponível no SUS, e uma grande porcentagem de 75,8% usariam PrEP, mesmo se fosse pago. Das pessoas que demonstraram interesse, a maioria (53,9%) discordou que o uso de PrEP os faria não usar preservativo, enquanto 38% concordaram que, com o uso da medicação, não usariam o preservativo (HOAGLAND, 2016). Mesmo na população em geral do País, apenas 19,9% utilizam preservativos em parcerias fixas e 54,9% em parcerias ocasionais (ZUCCHI, 2018).

As pessoas com maior risco de contrair HIV, em razão de maior número de parceiros sexuais, sem o uso de preservativo, ou que fizeram sexo anal com alguém soropositivo, nos últimos 12 meses, ou que já tiveram diagnóstico prévio para alguma doença sexualmente transmissível, foram as que apresentaram maior interesse no uso do método (HOAGLAND, 2016).

No caso da população transexual feminina, estudo realizado no Rio de Janeiro, observou menores números relacionados ao conhecimento do método com apenas 38% sabendo da existência da profilaxia pré-exposição, mas a intensão de uso foi alta, 76,4% usariam o medicamento. As participantes que não demonstraram vontade do uso justificaram estarem preocupadas com os efeitos adversos e/ou com a dificuldade de obter o tratamento devido à transfobia (JALIL, 2018).

Em estudo solicitado pelo Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle de DSTs, HIV e Hepatite Viral do Ministério da Saúde focado em 11 cidades, que representam as cinco regiões do País e, também, o maior número de pessoas vivendo com HIV, foi observada a quantidade de 66.000 pessoas podendo chegar a 98.000 entre 15 e 64 anos elegíveis para o uso da PrEP (LUZ; BENZAKEN, 2018).

No Brasil, após aprovação do Truvada® como medicação para profilaxia pré-exposição ao HIV e a adoção do medicamento junto a sua estratégia de prevenção combinada em dezembro de 2017, foram criadas as diretrizes para o uso do método por meio do SUS, além de ser feito um planejamento de sua implementação em nível nacional (PORTAL BRASIL, 2017).

A diretriz para o uso da PrEP foca em segmentos vulneráveis da população brasileira (grupos de risco) que têm maior prevalência de HIV em relação a população geral (Tabela 2). Esses grupos são HSH, profissionais do sexo, usuários de drogas e pessoas transexuais. Além desses, também é focada em casais em

parceria sorodiscordantes. Entretanto, somente estar nesses grupos, não caracteriza que a pessoa esteja em risco frequente ao HIV e, por isso, são avaliados outros fatores como frequência de relações sexuais eventuais, histórico de DSTs, histórico de não uso de preservativo, quantidade de parceiros sexuais, uso frequente de PEP e contextos de troca de sexo por algum benefício (MINISTÉRIO DA SAÚDE(b), 2017).

SEGMENTOS POPULACIONAIS PRIORITÁRIOS	DEFINIÇÃO	CRITÉRIO DE INDICAÇÃO DE PrEP
Gays e outros homens que fazem sexo com outros homens (HSH)	Homens que se relacionam sexualmente e/ou afetivamente com outros homens	Relação sexual anal (receptiva ou insertiva) ou vaginal, sem uso de preservativo, nos últimos seis meses
Pessoas trans	Pessoas que expressam um gênero diferente do sexo definido ao nascimento. Nesta definição são incluídos: homens e mulheres transexuais, transgêneros, travestis e outras pessoas com gêneros não binários	E/OU Episódios recorrentes de Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)
Profissionais do sexo	Homens, mulheres e pessoas trans que recebem dinheiro ou benefícios em troca de serviços sexuais, regular ou ocasionalmente	E/OU Uso repetido de Profilaxia Pós-Exposição (PEP)
Parcerias sorodiscordantes para o HIV	Parceria heterossexual ou homossexual na qual uma das pessoas é infectada pelo HIV e a outra não	Relação sexual anal ou vaginal com uma pessoa infectada pelo HIV sem preservativo

Tabela 2 – Segmentos populacionais prioritários e critérios de indicação de PrEP. (Adaptado de: MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV, 2017)

No processo de seleção dos pacientes elegíveis, a PrEP passa por várias etapas de triagem, em que se avaliam a abordagem de gerenciamento de risco, a motivação para o uso de PrEP, se há a necessidade do uso de PEP, além da realização da testagem para HIV, para outras DSTs e hepatite. É realizada vacinação para hepatite B e avaliações das funções renais, hepáticas e de fraturas patológicas. Após passar por esse processo é feita a prescrição da PrEP (MINISTÉRIO DA SAÚDE(b), 2017).

Após o início da terapia, o acompanhamento do paciente deve ser feito, inicialmente, em intervalos curtos e depois passar para 3 em 3 meses. A função renal, mensurada pela dosagem de creatinina, deve sempre ser acompanhada devido a prováveis danos causados pelo tenofovir, assim como, a adesão ao tratamento e a exposição de risco. Outros fatores importantes a serem observados

são possíveis efeitos adversos e interações medicamentosas (MINISTÉRIO DA SAÚDE(b), 2017). O tratamento deve ser interrompido nas seguintes condições: baixa adesão pelo paciente, persistência de eventos adversos, diminuição do risco de infecção, quando o paciente não deseja manter o tratamento e/ou diagnóstico de infecção pelo HIV (MINISTÉRIO DA SAÚDE(b), 2017).

Estimava-se, no início de 2018, que no primeiro ano, 7 mil pessoas dos grupos de risco seriam atendidas em 36 serviços do Sistema Único de Saúde, em 22 cidades brasileiras (PORTAL BRASIL, 2017). Somente no estado de São Paulo foi estimada a participação de 1110 pessoas em 14 serviços municipais e estaduais localizados tanto na região metropolitana como no interior (Portal do Governo de São Paulo, 2018). O investimento inicial do governo foi de R\$ 8,6 milhões para aquisição de 3,6 milhões de comprimidos (MINISTÉRIO DA SAÚDE(a), 2017).

Em seis meses (janeiro a junho) nos quais a PrEP esteve disponível na saúde pública brasileira houve, nas 22 cidades, cerca de 6 mil prescrições do método e 2.748 pessoas iniciaram o tratamento. A população de HSH é representada por 78,9% dos tratamentos sendo utilizados enquanto as mulheres transexuais ainda representam uma quantidade baixa de 1,8%. Outra característica observada na maioria dos pacientes submetidas ao método é que 77% têm mais de 12 anos de educação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

O governo espera a partir de julho de 2018, até o final do ano, expandir a rede de oferecimento da PrEP para mais 24 cidades chegando no total de 65 serviços de saúde, em 46 cidades, oferecendo a medicação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Além disso, em maio de 2018, a ANVISA aprovou o registro do medicamento genérico da PrEP feito em um laboratório público da Fundação Osvaldo Cruz com a parceria da indústria Blanver Farmoquímica Ltda., para comercialização. Desse modo, o governo espera baixar ainda mais o preço do medicamento que está sendo adquirido, atualmente, por 24 dólares o frasco (Ministério da Saúde: Mais de 2,5 mil brasileiros já utilizam a PrEP, 2018).

Sabendo-se que no Brasil, a epidemia de HIV fica concentrada em populações-chave mais vulneráveis, HSH jovens e em mulheres transexuais, foi feito estudo analítico em 2016 para previsão dos benefícios clínicos e o impacto econômico da adoção da PrEP (LUZ, 2018). Como resultado do modelo, caso a PrEP fosse adotada, haveria a redução do risco de infecção da população alvo de

50,5% para 40,1%, e a probabilidade de morte de 22,3% para 11,1%, ocorrendo, assim, aumento da expectativa de vida em 4,2 anos (LUZ, 2018). Os gastos envolvendo o método, em cinco anos, por pessoa, seriam de US\$ 890, muito mais alto que o gasto sem PrEP de US\$ 47. Saliente-se, entretanto, que apenas 38% dos gastos envolvendo a adoção do tratamento seriam para medicação e testagem, já que com a adoção do medicamento haveria maior detecção do vírus entre a população levando a maior gasto com ARV, de US\$ 3.400 por pessoa para US\$ 4.610 (LUZ, 2018).

A razão de custo efetividade da adoção da PrEP para sua não adoção foi de US\$ 2.530 dólares por ano de vida salva, que equivale a 30% do produto interno bruto *per capita* do Brasil, tornando a estratégia custo-efetiva no cenário brasileiro. A custo-efetividade só não seria positiva em dois cenários, caso o preço da medicação passe de US\$ 33,75 /mês para mais de US\$ 100 /mês e quando a incidência de infecção pelo HIV no País fosse menor de 0,4 a cada 100 pessoas/ano (LUZ, 2018).

5. Conclusão

Apesar da epidemia de HIV mundial ter diminuído nas últimas décadas, observa-se que há uma estabilização no número de novos casos acontecendo nos últimos anos não havendo maiores reduções significativas. Entre certas populações mais vulneráveis é possível até mesmo observar um aumento dos casos de novas infecções como é o caso dos HSH e mulheres transexuais.

Neste cenário, a PrEP, medicação antirretroviral utilizada na prevenção da infecção por HIV, se torna uma estratégia muito importante como novo meio de redução dos novos casos de HIV, principalmente, nas populações mais vulneráveis.

A PrEP se mostrou efetiva na prevenção da infecção e nas projeções epidemiológicas de redução dos casos de HIV, mas para ter sua efetividade três pontos são fundamentais. O primeiro é o conhecimento da população sobre a profilaxia, como observado no trabalho, em todos os países analisados as porcentagens de pessoas que conheciam o método eram baixas, mostrando que o primeiro desafio para adoção da PrEP na saúde pública seria sua divulgação e promoção, focando nos segmentos que apresentam alto risco de infecção.

O segundo ponto a se considerar a adoção do método na saúde pública é o quanto a população alvo está disponível ou tem interesse em fazer o tratamento. Em

todos os países houve uma alta porcentagem de pessoas nos grupos de risco que se mostraram interessadas na PrEP após serem informados sobre ela. Isto demonstra que existe público para programas de PrEP e que informar a população sobre a profilaxia vai atraí-la para a efetivação de sua participação.

O terceiro ponto a ser analisado é a adesão dos grupos de risco à profilaxia. Foi observado que a aderência está muito ligada com a situação de risco do paciente, ou seja, quanto maior a situação de risco, maior a adesão ao tratamento.

Uma das principais barreiras reportadas pela a população a utilizar o método é a preocupação com efeitos adversos e, portanto, mostrar a importância na qualidade de vida além de sua efetividade e segurança são decisivos para fundamentar o fator de decisão de cada indivíduo tanto em relação à sua participação como a manutenção de sua participação no PrEP. Outras barreiras observadas são intrínsecas a cada país como, por exemplo, a cultura na China de preferirem a medicina tradicional oriental à medicina ocidental e a ilegalidade das relações homossexuais no Quênia.

Em relação ao custo-efetividade da terapia e sua adoção na saúde pública foi observado que todos os países notam os benefícios da implantação da terapia em longo prazo, mas quando se fala do custo, a PrEP varia muito para cada localidade resultando em diferentes relações de custo-benefício que, para muitos países, não é favorável. a China, onde o custo é muito elevado para a adoção ou, então, a Inglaterra, que apesar de ver uma relação favorável em longo prazo, tem hoje um cenário positivo de redução de novos casos de infecção sem a adoção da PrEP.

No caso do cenário nacional brasileiro, a profilaxia recém adotada traz uma perspectiva boa e é custo-efetiva para a redução dos casos de HIV no País em população HSH de alto risco, trazendo expectativas de expansão do programa para os próximos anos. Considerando, entretanto que estamos no primeiro ano de adoção, é necessário o acompanhamento da população atendida, principalmente, frete à adesão da farmacoterapia para a avaliação de sua efetividade em condições diversas de utilização.

O principal receio observado sobre a adoção da PrEP é a redução de uso de preservativos, já que a profilaxia é para HIV e, portanto, não protege contra outras DSTs. Isto traz uma preocupação para o possível crescimento de casos dessas doenças na população de risco, prejudicando a relação custo-benefício da PrEP.

Nos estudos realizados no Brasil, um terço dos entrevistados relataram que não usaria mais preservativo com a PrEP, mas deve-se também levar em consideração que grande parte da população geral brasileira não usa preservativos normalmente, tanto que foi observado em diversos estudos que os pacientes que utilizam PrEP mantêm seu grau de risco não havendo aumento de exposição.

6. Limitações

As principais limitações encontradas para a estruturação da abordagem deste tema foram em relação à quantidade de artigos disponíveis que abordam o assunto da profilaxia pré-exposição ao HIV relacionadas com a Saúde Pública. Existem muitos artigos relacionados à PrEP nos EUA, mas esse país tem um sistema público de distribuição da medicação que é distribuída de maneira privada por seguros de saúde. Certamente, muitos países ainda estão discutindo o impacto da adoção da PrEP e a disponibilização para a população, o que por ser bastante recente e haver custos financeiros aditivos, ainda, não há uma universalização em sua utilização e, portanto, uma limitação quanto às publicações decorrentes.

Assim, não foram encontrados artigos sobre o custo e efetividade da profilaxia no Quênia e o artigo encontrado sobre a Austrália estava desatualizado com as perspectivas atuais do país.

Saliente-se, também, essa tecnologia foi aprovada pela FDA em 2012 e as inovações tecnológicas exigem um determinado tempo para sua efetiva implantação e a implantação de seus programas.

7. Considerações Finais

A profilaxia pré-exposição ao HIV é uma terapia nova para a diminuição de casos de novas infecções e teve sua aprovação regulatória realizada recentemente por diversos países no mundo, assim como, a criação de diversos programas de saúde pública.

O método é altamente recomendado nos países com prevalência alta de HIV, principalmente, nas populações de risco (HSH, mulheres transexuais e profissionais do sexo). Mas a sua adoção na saúde pública depende das características de cada país e de suas análises de custo-benefício.

Com a sua implantação recente, a continuidade dos estudos sobre os impactos da PrEP na saúde pública devem ser continuamente monitorados para a verificação de sua efetividade na redução dos casos de HIV em diferentes cenários, impacto decorrente do custo da sua adoção, e o possível crescimento de outras DSTs decorridas da diminuição do uso de preservativos.

8. Referências Bibliográficas

ANVISA. Bula Truvada. 2017. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=23640482017&pIdAnexo=10330540. Acesso em: 24 setembro 2018.

ARD, K. L.; et al. Public Health Detailing for HIV Pre-Exposure Prophylaxis. *Clinical Infectious Diseases*. Oxford Academic. 2018.

AVAC. Global Advocacy for HIV Prevention. Regulatory Status of TDF/FTC for PrEP. 2018. Disponível em: <https://www.avac.org/infographic/regulatory-status-tdftc-prep>. Acesso em: 24 setembro 2018.

AVERT. HIV and AIDS in Kenya. 2018. Disponível em: <https://www.avert.org/professionals/hiv-around-world/sub-saharan-africa/kenya>. Acesso em: 24 setembro 2018.

AVERT. HIV and AIDS in the United Kingdom (UK). 2018. Disponível em: <https://www.avert.org/professionals/hiv-around-world/western-central-europe-north-america/uk>. Acesso em: 24 setembro 2018.

BLUM, M.R.; CHITTICK, G.E; BEGLEY, J.A.; ZONG, J. Steady-state pharmacokinetics of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate administered alone and in combination in healthy volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2007.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO. HIV/AIDS 2017. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2017>. Acesso

em: 24 setembro 2018.

BOROTO-ESODA, K.; VELA, J.E.; MYRICK, F.; RAY, A.S.; MILLER, M.D. In vitro evaluation of the anti-HIV activity and metabolic interactions of tenofovir and emtricitabine. *Viral Therapy*. V. 11, n. 3, p. 377-384, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Mais de 2,5 mil brasileiros já utilizam a PrEP para prevenir o HIV. 2018. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/noticias/mais-de-25-mil-brasileiros-ja-utilizam-prep-para-prevenir-o-hiv>. Acesso em: 24 setembro 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. PrEP está disponível em 36 serviços do SUS a partir deste mês. 2017. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/noticias/prep-esta-disponivel-em-36-servicos-do-sus-partir-deste-mes>. Acesso em: 24 setembro 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Prevenção Combinada. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/previna-se>. Acesso em: 24 setembro 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à infecção pelo HIV. 1 ed., 2018.

BROOKS, G. F; CARROLL, K. C.; BUTEL, J. S.; MORSE, S. A.; MIETZNER, T. A. Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick e Adelberg. 25. ed., Rio de Janeiro, RJ: Amgh Editora , 2012.

BROWN, A.E; et al. Fall in new HIV diagnoses among men who have sex with men (MSM) at selected London sexual health clinics since early 2015: testing or treatment or preexposure prophylaxis (PrEP)? *Eurosurveillance*. Spetial Edition: HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP), v. 23, n. 1, p. 6-11, 2018.

CAMBIANO, V.; et al. Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men in the UK: a modelling study and health economic evaluation. *The Lancet Infectious Diseases*. v. 18, n. 1 , p. 85-94, 2017.

DEUTSCH, M.B.; et al. HIV pre-exposure prophylaxis in transgender women: a subgroup analysis of the iPrEx trial. *Lancet HIV*. v.2, n. 12, p. 512-519, 2015.

DRUGS.COM. Truvada Approval History. 2018. Disponível em: <https://www.drugs.com/history/truvada.html>. Acesso em: 24 setembro 2018.

ELSESSER, S. A.; et al. Seasons of risk: anticipated behavior on vacation and interest in episodic antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) among a large national sample of U.S. men who have sex with men (MSM). *AIDS and Behavior Magazine*. v. 20, n. 7, p. 1400-14007, 2016.

UNITED STATES OF NORTH AMERICA. U.S. Department of Health & Human Services. Timeline of HIV and AIDS. 2016. Disponível em: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/history/hiv-and-aids-timeline#gref>. Acesso em: 24 setembro 2018.

GOLUB, S. A.; GARMEL, K. E.; RENDINA, H. J., SURACE, A.; LELUTIU-WEINBERGER, C.L. From efficacy to effectiveness: Facilitators and barriers to PrEP acceptability and motivations for adherence among MSM and transgender Women in New York City. *AIDS Patient Care and STDs*. v. 27, n. 4, p. 248-254, 2013.

GRANT, R. M. et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *New England Journal of Medicine*, [S.l.], v. 363, n. 27, p. 2587-2599, 2010.

GRINSZTEJN, B.; et al. Retention, engagement, and adherence to pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men and transgender women in PrEP Brasil: 48 week results of a demonstration study. *Lancet HIV*. v. 5, p. 136-146, 2018.

HEFFRON R.; et al. Fertility intentions, pregnancy, and use of PrEP and ART for safer conception among East African HIV serodiscordant couples. *AIDS and Behavior*. v.6, p.1758–1765, 2017.

HOAGLAND, B.; et al. Awareness and willingness to use Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) among men who have sex with men and transgender women in Brazil. *AIDS*

and Behavior. v. 21, n. 5, p. 1278-1287, 2018.

HOLT, M.; et al. Willingness to use and have sex with men taking HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): results of online surveys of Australian gay and bisexual men, 2011–2015. *Sexually Transmitted Infections*. v.93, n.6 , p.438-444, 2017.

JALIL, E. M.; et al. Awareness, willingness and PrEP eligibility among transgender women in Rio de Janeiro, Brazil. *Journal Acquired Immune Deficiency Syndrome*. 2018. Disponível em: 10.1097/QAI.0000000000001839. Acesso em: 24 setembro 2018.

JOHNSON, L.F.; et al. The contribution of maternal HIV seroconversion during late pregnancy and breastfeeding to mother-to-child transmission of HIV. *Journal Acquired Immune Deficiency Syndrome*. v. 59, p. 417–425, 2012.

LUZ, P.M.; BENZAKEN, A.; et al. PrEP adopted by the brazilian national health system: What is the size of the demand?. *Medicine*. v. 97, ed. 1, p. 75-77 , 2018.

LUZ, P.M.; et al. The cost-effectiveness of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men and transgender women at high risk of HIV infection in Brazil. *Journal of the International AIDS Society*. v. 21, n. 3, n.p., 2018.

Mann, J.M. '*AIDS: A worldwide pandemic*' in *Current Topics in AIDS*. v. 2. Nova Jersey: John Wiley & Sons Ltd.,1989.

MCCORMACK, S. et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomized trial. *Lancet*, [S.I.], v. 387, n. 10013, p. 53-60, 2016.

MUESSIG, K.E.; TUCKER J.D.; WANG B.; CHEN X. HIV and syphilis among men who have sex with men in China: the time to act is now. *National Institute of Health: Sexually Transmitted Diseases*. v. 37, 4 ed., 2010. p. 214-216.

PAPARINI, S.; NUTLAND, W.; RHODES, T.; NGUYEN, V.; ANDERSON, J. DIY HIV

prevention: Formative qualitative research with men who have sex with men who source PrEP outside of clinical trials. *Public Library of Science*. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202830>. Acesso em: 24 setembro 2018.

PINTYE, J.; et al. HIV-Uninfected kenyan adolescent and young women share perspectives on using Preexposure Prophylaxis during pregnancy. *AIDS Patient Care and STDs*. 2018. Disponível em: [10.1089/apc.2018.0058](https://doi.org/10.1089/apc.2018.0058). Acesso em: 26 setembro 2018.

PORTAL BRASIL. SUS vai oferecer medicamento como prevenção ao HIV para populações de risco. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2017/05/sus-vai-oferecer-medicamento-como-prevencao-ao-hiv-para-populacoes-de-risco>. Acesso em: 24 setembro 2018.

Portal do Governo de São Paulo. São Paulo tem tratamento inédito para prevenção do HIV. SP Notícias. Disponível em: <http://www.saopaulo.sp.gov.br/spnoticias/sao-paulo-tem-tratamento-inedito-para-prevencao-do-hiv/>. Acesso em: 24 setembro 2018.

PREP FOR HIV. History of Gilead, PrEP, and Truvada. 2018. Disponível em: <https://prepforhiv.com/2018/02/26/history-gilead-prep-truvada/>. Acesso em: 24 setembro 2018.

PYRA, M.; et al. Patterns of oral PrEP adherence and HIV risk among Eastern African Women in HIV serodiscordant partnerships. *AIDS and Behavior*. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10461-018-2221-3>. Acesso em: 24 setembro 2018.

QU, D.; et al. Adherence to Pre-exposure Prophylaxis among men who have sex with men: A prospective cohort study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.08.006>. Acesso em: 24 setembro 2018.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSOM, G.

Farmacologia. 7.ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2012.

RANJIT, Y. S. et al. Pre-exposure Prophylaxis among men who have sex with men: Dual motivational model of intention to use Pre-exposure Prophylaxis. *AIDS and Behavior Magazine*, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10461-018-2214-2>. Acesso em: 26 setembro 2018.

RYAN, K. E.; Protocol for an HIV Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) Population Level Intervention Study in Victoria Australia: The PrEPX Study. *Frontiers in Public Health*. v. 6, artigo 151, 2018.

SHARP, P. M.; HAHN, B. H. Origins of HIV and The AIDS Pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011. Disponível em: [10.1101/cshperspect.a006841](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006841). Acesso em: 26 setembro 2018.

SULLIVAN, P.S; et al. Trends in the use of oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for pre-exposure prophylaxis against HIV infection, United States, 2012-2017. *Annals of Epidemiology*. 2018.

UNAIDS. Country: Kenya. Disponível em: <http://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/kenya>. Acesso em: 24 setembro 2018.

UNAIDS. Estatísticas globais sobre o HIV. Disponível em: <https://unaids.org.br/estatisticas/>. Acesso em: 24 setembro 2018.

UNITED KINGDON. HIV annual data tables. 2017. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/statistics/hiv-annual-data-tables>. Acesso em: 24 setembro 2018.

WAHOME, E.; et al. An empiric risk score to Guide PrEP Targeting among MSM in Coastal Kenya. *AIDS and Behavior Magazine*. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10461-018-2141-2>. Acesso em: 24 setembro 2018.

WANG, X.; et al. Understanding willingness to use oral pre-exposure prophylaxis for HIV prevention among men who have sex with men in China. *Public Library of Science*. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199525>. Acesso em: 24 setembro 2018.

WEI, C.; RAYMOND, H. F. Pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men in China: challenges for routine implementation. *Journal of the International AIDS Society*. John Wiley & Sons Ltd. 2018. Disponível em: 10.1002/jia2.25166. Acesso em: 26 setembro 2018.

WEISS, G.; SMITH, D. K.; NEWMAN, S.; WIENER, J.; KITLAS, A.; HOOVER, K. W. PrEP implementation by local health departments in US cities and counties: Findings from a 2015 assessment of local health departments. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200338>. Acesso em: 26 setembro 2018.

WONG, N. S.; et al. Pre-exposure prophylaxis (PrEP) for MSM in low HIV incidence places: should high risk individuals be targeted?. *Nature Online*. *Scientific Reports* 8. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30101-9>. Acesso em: 26 setembro 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Health Observatory data. HIV/AIDS. 2017. Disponível em: <http://www.who.int/gho/hiv/en/>. Acesso em: 24 Setembro 2018.

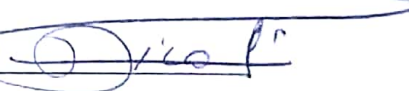
WRIGHT, E.; et al. Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine HIV pre-exposure prophylaxis: clinical guidelines. *Journal of Virus Eradication*. v. 4, p. 143-159, 2018.

ZHANG, L., et al. Modelling the Epidemiological Impact and Cost-Effectiveness of PrEP for HIV Transmission in MSM in China. *AIDS and Behavior Magazine*. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10461-018-2205-3>. Acesso em: 24 setembro 2018.

ZHOU, N. Subsidy for HIV prevention drug PrEP to slash cost from \$10,000 a year to \$474. *The Guardian*. Disponível em: <https://www.theguardian.com/australia-news/2018/feb/08/hiv-prevention-drug-prep-likely-to-be-approved-for-federal-subsidy>. Acesso em: 24 setembro 2018.

ZUCCHI, E.; et al. Da evidência à ação: desafios do Sistema Único de Saúde para ofertar a profilaxia pré-exposição sexual (PrEP) ao HIV às pessoas em maior vulnerabilidade. *Cadernos de Saúde Pública(Online)*. v. 34, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00206617>. Acesso em: 26 setembro 2018.

João N. Monte 23/05/2018
Data e assinatura do aluno(a)

27/05/2018 
Data e assinatura do orientador(a)