

RICARDO DE PAULA VASCONCELOS

**Infeções sexualmente transmissíveis em
participantes do Projeto Demonstrativo PrEP
Brasil**

Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 de novembro de 2011.
A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e
Parasitárias

Orientador: Prof. Dr. Esper Georges Kallás

**São Paulo
2021**

Dedico esse trabalho às populações LGBTQIA+, que foram historicamente marginalizadas do acesso à saúde no Brasil, e por isso vulnerabilizadas às epidemias de HIV e outras infecções sexualmente transmissíveis. Somente o acolhimento verdadeiro das demandas desses grupos será capaz de encontrar soluções definitivas para esses problemas de saúde pública.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Esper Kallás e à Dra. Vivian Avelino-Silva por todas as oportunidades de aprendizado, durante a elaboração desse trabalho. Pela paciência e disponibilidade integral, sem a qual nada disso seria possível, sobretudo em um período conturbado como o da pandemia de COVID-19.

Agradeço também ao apoio, carinho e amor de Ricardo, Sara, Leandro, Chico, Jobim e Bux, minha família que me apoiou e me descansou a cabeça nos momentos em que precisei.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de quadros

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Vírus da imunodeficiência humana	3
1.2 Sífilis	8
1.3 Clamídia e gonorreia.....	12
1.4 Prevenção de Infecções Sexualmente Transmissíveis	16
1.5 Hipóteses.....	30
2 OBJETIVOS.....	31
3 MÉTODOS	33
3.1 PrEP Brasil.....	34
3.1.1 Desenho do estudo.....	34
3.1.2 População do estudo.....	36
3.1.3 Critérios de Inclusão do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil	37
3.1.4 Critérios de Exclusão do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil	38
3.1.5 Procedimentos do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil	39
3.1.6 Métodos Laboratoriais	43
3.2 Definição de Variáveis	44
3.2.1 Variável Desfecho - IST.....	44
3.2.1.1 Sífilis Ativa (infecção ou reinfecção).....	44
3.2.1.2 HBV.....	47
3.2.1.3 HCV	48
3.2.1.4 HSV-2	48
3.2.1.5 Infecção por CT e NG	49
3.2.2 Variável Desfecho - Compensação de Risco	51
3.2.3 Variável Desfecho - Adesão aos Comprimidos da PrEP	51
3.2.4 Covariáveis	52
3.2.4.1 Características sociodemográficas.....	52
3.2.4.2 Características comportamentais	52
3.3 Análise Estatística.....	53
3.4 Aspectos Éticos.....	54

4 RESULTADOS	55
4.1 Sociodemográficas e Comportamentais	56
4.2 Variável Desfecho - IST	59
4.3 Variável Desfecho - Compensação de Risco	68
4.4 Variável Desfecho - Adesão aos Comprimidos da PrEP	70
4.5 Análise Univariada	71
4.6 Análise Multivariada	85
5 DISCUSSÃO	90
6 CONCLUSÕES	102
7 ANEXOS	104
8 REFERÊNCIAS	142

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AgHBs	-	Antígeno de superfície
AntiHBc	-	Anticorpos anticore
AntiHBs	-	Anticorpos antissuperfície
Anti-HBV	-	Sorologia para HBV
Anti-HCV	-	Sorologia para HCV
Anti-HSV-2	-	Sorologia para HSV-2
CASI	-	<i>Computer assisted self- interviewing</i>
CRA	-	Compensação de risco agregada
CRT DST	-	Centro de Referência e Treinamento em Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids de São Paulo
CT	-	<i>Chlamydia trachomatis</i>
DBS	-	<i>Dried blood spot</i>
FIOCRUZ	-	Laboratório da Fundação Oswaldo Cruz
HBV	-	Hepatite B
HC-FMUSP	-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCV	-	Hepatite C
HIV	-	Vírus da imunodeficiência humana
HPV	-	Papiloma vírus humano
HSH	-	Homens que fazem sexo com outros homens
HSV-2	-	Herpes Simplex tipo 2
IC95%	-	Intervalo de confiança de 95%
IST	-	Infecções sexualmente transmissíveis
Lapclin	-	Laboratório de Pesquisa Clínica em Aids do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz
MT	-	Mulheres transgênero

NG	-	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
OMS	-	Organização Mundial da Saúde
ONU	-	Organização das Nações Unidas
PBMC	-	<i>Peripheral blood mononuclear cell</i>
PCR	-	<i>Polymerase chain reaction</i>
PEP	-	Profilaxia pós-exposição
PrEP	-	Profilaxia pré-exposição
QIP	-	Qualquer IST prévia
RedCap	-	<i>Research electronic data capture</i>
SIDA	-	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SUS	-	Sistema Único de Saúde
TARV	-	Terapia antirretroviral
TCLE	-	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDF	-	Tenofovir
TDF-FTC	-	Tenofovir e Entricitabina
UNAIDS	-	Programa conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids
VDRL	-	<i>Venereal disease research laboratory</i>

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Procedimentos programados para cada visita do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil	40
Quadro 2 - Critérios de definição de casos de sífilis ativa prevalentes e incidentes	45
Quadro 3 - Critérios de definição de casos de CT e/ou NG ativos prevalentes e incidentes	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sociodemográficas e comportamentais na inclusão ao Projeto Demonstrativo PrEP Brasil.....	57
Tabela 2 - Características sociodemográficas e comportamentais dos participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil que responderam e que não responderam o questionário de compensação de risco.....	69
Tabela 3 - Análise univariada de fatores associados à sífilis incidente entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil	71
Tabela 4 - Análise univariada de fatores associados a infecção por CT incidente entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil	72
Tabela 5 - Análise univariada de fatores associados a infecção por NG incidente entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil	73
Tabela 6 - Análise univariada de fatores associados a infecção por HSV-2 incidente entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil	74
Tabela 7 - Análise univariada de fatores associados a compensação de risco agregada entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil	81
Tabela 8 - Análise univariada de fatores associados a adesão aos comprimidos da PrEP na visita W4 entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil	82
Tabela 9 - Análise univariada de fatores associados a adesão aos comprimidos da PrEP na visita W48 entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil	83
Tabela 10 - Distribuição dos participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil quanto a adesão aos comprimidos nas visitas W4 e W48	84
Tabela 11 - Análise multivariada dos fatores associados a sífilis incidente entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil	85

Tabela 12 - Análise multivariada dos fatores associados a infecção incidente por CT ou NG entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil	86
Tabela 13 - Análise multivariada dos fatores associados a infecção incidente por HSV-2 entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil	87
Tabela 14 - Análise multivariada dos fatores associados à ocorrência de CRA entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil	88
Tabela 15 - Análise multivariada dos fatores associados ao DBS correspondente à adesão de quatro comprimidos ou mais por semana na visita W48 entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil.....	89

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Histograma de distribuição da idade dos participantes na inclusão ao Projeto Demonstrativo PrEP Brasil.....	58
Gráfico 2 -	Curva de incidência cumulativa de sífilis entre os participantes de Projeto Demonstrativo PrEP Brasil	60
Gráfico 3 -	Porcentagem de casos diagnosticados como sífilis ativa entre os participantes testados durante o acompanhamento do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil.....	61
Gráfico 4 -	Curva de incidência cumulativa para infecção por CT entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil.....	62
Gráfico 5 -	Porcentagem de casos diagnosticados com infecção por CT entre os testados durante o acompanhamento do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil	63
Gráfico 6 -	Curva de incidência cumulativa para infecção por NG entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil.....	64
Gráfico 7 -	Porcentagem de casos diagnosticados com infecção por NG entre os testados durante o acompanhamento do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil	65
Gráfico 8 -	Curva de incidência cumulativa para infecção por HSV-2 entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil.....	66
Gráfico 9 -	Porcentagem de casos diagnosticados com infecção por HSV-2 entre os testados durante o acompanhamento do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil.....	67
Gráfico 10 -	Frequência de participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil que reportaram alguma forma de compensação de risco.....	70
Gráfico 11 -	Curva de Kaplan-Meier de incidência cumulativa de sífilis segundo relato de ser trabalhador do sexo entre participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil	75

Gráfico 12 - Curva de Kaplan-Meier de incidência cumulativa de sífilis segundo relato de uso de drogas recreativas entre participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil.....	75
Gráfico 13 - Curva de Kaplan-Meier de incidência cumulativa de sífilis segundo relato de compensação de risco com redução da frequência do uso do preservativo entre participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil	76
Gráfico 14 - Curva de Kaplan-Meier de incidência cumulativa de sífilis segundo evidência de sífilis prévia entre participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil	76
Gráfico 15 - Curva de Kaplan-Meier de incidência cumulativa de sífilis segundo evidência de HSV-2 prévia entre participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil	77
Gráfico 16 - Curva de Kaplan-Meier de incidência cumulativa de sífilis segundo evidência de qualquer IST prévia entre participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil	77
Gráfico 17 - Curva de Kaplan-Meier de incidência cumulativa de infecção por CT ou NG segundo idade entre participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil	78
Gráfico 18 - Figura 19: Curva de Kaplan-Meier de incidência cumulativa de infecção por CT ou NG segundo CT ou NG prévias entre participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil	79
Gráfico 19 - Curva de Kaplan-Meier de incidência cumulativa de infecção por HSV-2 segundo sífilis prévia entre participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil	80

RESUMO

Vasconcelos RP. *Infecções sexualmente transmissíveis em usuários do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: A Profilaxia Pré-Exposição ao HIV (PrEP) é uma tecnologia de prevenção eficaz desenvolvida na última década. Entretanto, as preocupações com a compensação de risco, o aumento da incidência de outras infecções sexualmente transmissíveis (IST) e a adesão a medicamentos precisam de uma avaliação mais aprofundada. **Objetivos:** Descrever a ocorrência e preditores de DST não-HIV, compensação de risco e adesão aos comprimidos da PrEP entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil. **Métodos:** Foram utilizados os dados obtidos no PrEP Brasil, incluindo características sociodemográficas, testes de IST, compensação de risco e adesão à PrEP medido por *Dried Blood Spot* (DBS). Foram utilizados modelos de regressão logística e riscos proporcionais de Cox para identificar os fatores independentemente associados aos desfechos. **Resultados:** Foram incluídos 450 participantes na sua maioria homens que fazem sexo com homens (94,4%), com idade mediana de 30 anos. Na entrada do estudo, 34,7% tiveram um teste de treponêmico reagente, 8,3% tiveram teste positivo para *Chlamydia trachomatis* (CT), e 5,2% para *Neisseria gonorrhoeae* (NG); as taxas de incidência no acompanhamento do estudo foram de 10,7; 7,4 e 5,8 casos por 100 pessoas-ano, respectivamente. A análise multivariada identificou que o relato de trabalho sexual (HR 3,13, IC95% 1,55-6,31, $p<0,001$) e o uso de drogas estimulantes (HR 1,97, IC95% 1,04-3,71, $p=0,037$) estavam associados à sífilis incidente. O diagnóstico prévio de infecções por CT e/ou NG foi associado com infecções incidentes por CT e/ou NG (HR 2,34, IC95% 1,06-5,19, $p=0,036$). A compensação de risco foi significativamente maior entre usuários de drogas estimulantes (HR 2,56, IC95% 1,27-5,17, $p=0,009$), que também tiveram maior adesão aos comprimidos PrEP (HR 2,92, IC95% 1,26-6,78, $p=0,012$). **Conclusão:** Nossos achados sugerem que os usuários de PrEP são altamente vulneráveis às IST; aqueles com IST prévias e aqueles que relatam o uso de drogas estimulantes ou trabalho sexual estão sob maior risco de IST incidentes após o início do PrEP.

Descriptors: HIV; Profilaxia Pré-Exposição; Combinação Entricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato; Controle de doenças transmissíveis; Doenças sexualmente transmissíveis

ABSTRACT

Vasconcelos RP. *Sexually transmitted infections in users of the PrEP Brasil Demonstration Project* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Introduction: HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) is an effective prevention technology developed in the last decade. However, concerns with risk compensation, increased incidence of other sexually transmitted infections (STI), and medication adherence need further assessment. **Objectives:** To describe the occurrence and predictors of non-HIV STI, risk compensation and adherence to PrEP pills among participants of PrEP Brasil demonstration project. **Methods:** We used data obtained in the PrEP Brasil including sociodemographics, STI testing, risk compensation, and adherence to PrEP measured by Dried Blood Spot (DBS). Cox proportional hazards and logistic regression models were used to identify factors independently associated with outcomes. **Results:** 450 participants were included. Most were MSM (94.4%), with median age of 30 years old. At baseline, 34.7% had a positive treponemal test, 8.3% tested positive for *Chlamydia trachomatis* (CT), and 5.2% for *Neisseria gonorrhoeae* (NG); incidence rates across study follow-up were 10.7; 7.4 and 5.8 cases per 100 person-years, respectively. Multivariable analysis identified that reporting sex work (HR 3.13, 95%CI 1.55-6.31, $p < 0.001$) and chemsex use (HR 1.97, 95%CI 1.04-3.71, $p = 0.037$) were associated with incident syphilis. Prior diagnosis of CT and/or NG infections was associated with incident CT and/or NG infections (HR 2.34, 95%CI 1.06-5.19, $p = 0.036$). Risk compensation was significantly higher among chemsex users (HR 2.56, 95%CI 1.27-5.17, $p = 0.009$), who also had higher adherence to PrEP tablets (HR 2.92, 95%CI 1.26-6.78, $p = 0.012$). **Conclusion:** Our findings suggest that PrEP users are highly vulnerable to STI; those with prior STI and those reporting stimulant drug use or sex work are at higher risk for incident STI following PrEP initiation.

Descriptors: HIV; Pre-exposure prophylaxis; Emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate drug combination; Communicable disease control; Sexually transmitted diseases

1 INTRODUÇÃO

Infecções sexualmente transmissíveis (IST) são definidas como aquelas causadas por agentes microbiológicos, tais como vírus, bactérias, protozoários, fungos ou ectoparasitas, transmitidos entre humanos principalmente através de relações sexuais⁽¹⁾. São agravos que acompanham a humanidade há muitos séculos, tendo, em cada momento da história, sua disseminação pelo mundo influenciada por diferentes aspectos⁽²⁾. Fatores como os fluxos migratórios de pessoas são um exemplo disso, como no caso da sífilis, que até o século XVI era desconhecida na Europa, e passa aí então a se disseminar após o retorno dos expedicionários europeus do continente americano com as grandes navegações⁽²⁾. Mais recentemente, novos fatores, como as mudanças na maneira como as pessoas se relacionam sexualmente e a utilização de intervenções de prevenção e o acesso ao tratamento por essas pessoas, têm interferido na dinâmica de transmissão desses agentes⁽³⁾. Entretanto, o entendimento de que a ocorrência de uma IST faz parte de um fenômeno coletivo e dinâmico, e não individual, é recente. Isso ocorre apenas no século XX, a partir do aperfeiçoamento técnico laboratorial e da possibilidade de diagnóstico microbiológico, identificando inclusive a existência de portadores assintomáticos dessas infecções⁽⁴⁾. E também do entendimento de determinantes sociais do processo de saúde e doença⁽⁵⁾. Essa compreensão é fundamental e o ponto de partida para o desenvolvimento das ações efetivas de controle de epidemias de IST.

Entre os agentes causadores das IST mais relevantes do ponto de vista de saúde pública, pode-se citar o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), o *Treponema pallidum*, a *Chlamydia trachomatis* (CT) e a *Neisseria gonorrhoeae* (NG).

1.1 Vírus da imunodeficiência humana

O HIV é um retrovírus descrito em setembro de 1983 pelo virologista francês Luc Montagnier⁽⁶⁾. O HIV é o agente causador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), situação clínica decorrente da infecção por HIV não tratada. Depois de infectado por esse vírus, um indivíduo pode ou não ter sintomas da infecção aguda. Aqueles que apresentam sintomas tem um quadro clínico inespecífico, semelhante ao de outras viroses, podendo ser confundido com a mononucleose infecciosa. Os sintomas mais comuns da infecção aguda por HIV são febre, cansaço, mialgia e exantema⁽⁷⁾. Por serem sintomas comuns e por terem resolução espontânea dentro de alguns dias mesmo sem tratamento específico, não raramente o diagnóstico da infecção por HIV não é feito nessa fase. Terminada a fase aguda, se inicia uma fase conhecida como Latência Clínica, em que o indivíduo infectado em geral não apresenta sintomas⁽⁷⁾. Essa fase pode se estender por períodos tão longos quanto uma década, durante a qual ocorre progressiva perda de imunidade, e apenas se encerra com o início da SIDA. A SIDA é caracterizada por marcante imunodeficiência, evidenciada pela depleção dos linfócitos T CD4⁺ circulantes⁽⁸⁾. Essa imunodeficiência é resultante de uma série de diferentes processos, como o efeito citopático da replicação viral nos linfócitos

infectados, a ação citotóxica de linfócitos T CD8⁺ ativados ou ainda da redução da capacidade da medula óssea em repor as células perdidas devido a infecção por HIV⁽⁹⁾. Tal depleção predispõe o indivíduo infectado por HIV ao desenvolvimento de uma série de doenças oportunistas infecciosas e neoplásicas, culminando com elevada letalidade quando não tratada⁽⁸⁾.

Os primeiros casos dessa síndrome foram descritos em 1981, nos Estados Unidos⁽¹⁰⁾, e, desde então, todas as regiões do mundo já registraram casos da doença. Segundo o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS), em 2019 havia cerca de 38 milhões pessoas vivendo com HIV em todo mundo, sendo que 1,7 milhão delas tinham sido diagnosticadas somente naquele ano, e, desde a década de 1980, 32,7 milhões de pessoas já haviam perdido suas vidas em decorrência de complicações da SIDA⁽¹¹⁾. Os casos dessa infecção se distribuem de maneira heterogênea pelo mundo, sendo que o continente africano, principalmente na sua região subsaariana, contava sozinho, em 2019, com 25,8 milhões desses casos⁽¹¹⁾. No Brasil, os casos de infecção por HIV também não se distribuem de maneira homogênea na população, sendo o padrão de epidemia considerado concentrado pelo UNAIDS. Isso significa que a prevalência dessa infecção na população geral é baixa, menor que 1%, enquanto existem subgrupos cujas prevalências passam de 5%⁽¹²⁾. De fato, segundo os dados mais recentes, 0,4% da população geral brasileira vive com HIV, enquanto esse número sobe para 5,3% entre trabalhadoras do sexo, 5,9% entre usuários de crack, 18,4% entre homens que fazem sexo com outros homens (HSH) e 31,2% entre travestis e mulheres transexuais⁽¹³⁻

¹⁷⁾. A forma como a epidemia tem crescido no país também é desigual. Na última década, enquanto a taxa de detecção de casos de SIDA se reduziu entre as mulheres, aumentou significativamente entre homens com menos de 30 e, de forma menos intensa, com mais de 60 anos de idade⁽¹⁸⁾.

Na década de 1990, com o desenvolvimento de um arsenal terapêutico maior de medicamentos antirretrovirais, estudos demonstraram que o uso dessas drogas em combinação era capaz de suprimir de maneira eficaz e duradoura a replicação do HIV e com isso interromper a progressão para a SIDA⁽¹⁹⁾. O tratamento com antirretrovirais é capaz também de reestabelecer a imunidade dos indivíduos infectados com HIV, proporcionando a eles saúde e qualidade de vida, reduzindo drasticamente a letalidade associada a esta infecção⁽²⁰⁾. Inicialmente, o início da terapia antirretroviral (TARV) era indicada apenas para os indivíduos infectados por HIV que apresentassem evidência clínica ou laboratorial de progressão da doença para imunodeficiência, seja com queda no número de linfócitos T CD4⁺ ou com desenvolvimento de uma doença oportunista⁽²¹⁾. Entretanto, com o resultado de uma série de trabalhos publicados na última década, essa abordagem começou a mudar. Os primeiros estudos relevantes nessa temática demonstraram que a supressão da replicação do HIV com o uso da TARV em um indivíduo, mantendo sua carga viral plasmática indetectável, reduzia-se a níveis insignificantes os riscos de transmissão desse vírus por via sexual⁽²²⁻²⁵⁾. Posteriormente, estudos que avaliaram o impacto do início mais precoce da TARV, quando ainda não havia imunodeficiência instalada, evidenciaram que ele estava associado à redução significativa de

morbimortalidade, tanto a relacionada quanto não relacionada à imunodeficiência e à SIDA^(26,27). Assim, o uso da TARV por todas as pessoas que vivem com HIV, independente do estágio da doença ou do nível de imunodeficiência, se mostrou benéfico não só para a saúde individual de quem usa a medicação, mas também para a prevenção da disseminação do HIV na sua comunidade. Dessa maneira, o Ministério da Saúde do Brasil passou a recomendar o início da TARV para todas as pessoas diagnosticadas com infecção por HIV, independente da condição clínica ou da contagem de linfócitos T CD4⁺, a partir de 2013⁽²⁸⁾, medida adotada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2015⁽²⁹⁾.

O reconhecimento do potencial impacto do uso da TARV no controle da pandemia de HIV fez com que, em dezembro de 2013, o UNAIDS lançasse a meta 90-90-90 como parte das *Millennium Development Goals* (Metas de desenvolvimento do milênio) da Organização das Nações Unidas (ONU)^(30,31). Nesse desafio, até o ano de 2020, 90% das pessoas vivendo com HIV em todo mundo deveriam conhecer o seu diagnóstico. Dessas, 90% deveriam estar recebendo TARV, sendo que em 90% delas a supressão da replicação viral deveria ter sido atingida. Com isso, 73% das pessoas vivendo com HIV em todo mundo estariam com sua carga viral indetectável, com a doença causada pelo HIV controlada e sem riscos de transmissão viral por via sexual. O objetivo dessa meta era expandir no mundo o uso da TARV e os benefícios do seu uso. De acordo com modelagens matemáticas, se essas metas fossem alcançadas dentro do prazo, até 2030 teríamos controlado as novas infecções por HIV e as mortes decorrentes da SIDA⁽³⁰⁾.

Apesar disso, segundo o último relatório do UNAIDS, em 2019 apenas 81% das pessoas vivendo com HIV conheciam seu diagnóstico, 82% delas estavam em TARV e, dessas, 88% estavam com viremia suprimida. Isso significa que, das 38 milhões de pessoas vivendo com HIV em todo mundo, apenas 59% tinham a carga viral indetectável⁽³²⁾. No Brasil, de acordo com o Relatório de Monitoramento Clínico do HIV de 2020 do Ministério da Saúde, no final de 2019, das aproximadamente 920.000 pessoas vivendo com HIV no país, 89% estavam diagnosticadas, 77% delas (634.000) estavam em TARV, e, dessas, 94% (597.000) tinham a carga viral menor que 1.000 cópias/mL⁽³³⁾. Isso significa que apenas 65% das pessoas que vivem com HIV no Brasil tinham carga viral indetectável. Porém, é importante ressaltar que, somente entre 2014 e 2019, a taxa padronizada de mortalidade em decorrência da SIDA caiu 28,1% no Brasil⁽¹⁸⁾, como resultado do empenho das ações governamentais na ampliação da testagem e diagnóstico, início da recomendação universal de TARV e melhora da adesão à TARV devido à incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS) de medicamentos mais modernos, com melhor posologia e perfil de eventos adversos.

Os maiores desafios atuais para a epidemia brasileira de HIV estão em atingir as metas 90-90-90 do UNAIDS de diagnóstico e tratamento para reduzir ainda mais a mortalidade em decorrência da SIDA, e em reduzir o número de novos casos registrados da doença todos os anos, o que se mantém persistentemente acima de 40.000 desde 2016⁽¹⁸⁾.

1.2 Sífilis

A sífilis é a doença causada pela espiroqueta *Treponema pallidum*, bactéria descrita pela primeira vez em 1905 por Schaudinn e Hoffman⁽²⁾. A sífilis está presente em relatos históricos desde a idade média, entretanto continua sendo até os dias de hoje um problema não resolvido de saúde pública. Durante o último século, por exemplo, a incidência de sífilis oscilou sob influência de diversos fatores, como por exemplo o término de guerras e o retorno dos combatentes aos seus países de origem⁽³⁴⁾. Com o surgimento da epidemia de HIV na década de 1980, rapidamente verificou-se a forte associação entre o antecedente de sífilis e o subsequente diagnóstico de infecção por HIV⁽³⁵⁾, mostrando que além de compartilharem a mesma via de transmissão, havia o aumento da transmissibilidade de uma quando havia a coinfeção com a outra IST⁽³⁶⁾. Na década de 1990, houve importante diminuição da incidência de sífilis, o que tem como uma das explicações a crescente apreensão em relação à pandemia de HIV⁽³⁷⁾. Com a mudança do século, no entanto, os casos de sífilis voltaram a crescer, simultaneamente à queda da incidência de infecção por HIV decorrente da expansão do uso da TARV^(37, 38). Estima-se que ocorram milhões de novos casos de sífilis por ano no mundo todo, com maior ocorrência em países de renda baixa ou média. Nos países mais ricos, essa incidência se encontra alta e em ascensão somente entre subgrupos populacionais e redes específicas, como os HSH, trabalhadores do sexo e pessoas vivendo com HIV^(37,38). Segundo o Relatório de Vigilância Global de IST da OMS de 2018, no ano de 2016 ocorreram seis milhões de casos de sífilis em todo mundo⁽³⁸⁾, o que

corresponde a uma taxa de incidência de 1,7 e 1,6 casos por 1.000 mulheres e homens, respectivamente⁽³⁹⁾. Estima-se que a prevalência da infecção na população mundial seja de 0,5%, com valores regionais variando de 0,1% a 1,6%⁽³⁹⁾, podendo chegar a níveis mais altos entre as populações chave de maior vulnerabilidade. A estimativa da prevalência de sífilis entre trabalhadoras do sexo entre diferentes regiões do mundo teve uma mediana de 3,2%, variando de 1,3% a 13,2%, com os valores mais altos registrados na África. Já entre HSH, a mediana da prevalência de sífilis foi de 6,0%, com esse número variando entre 1,9% a 12,4%, sendo as estimativas mais altas observadas nas Américas⁽³⁸⁾. No Brasil, a notificação da sífilis adquirida, nome dado aos casos de transmissão sexual dessa infecção entre adultos, só passou a ser compulsória em 2010. Antes disso, a notificação só era obrigatória para sífilis congênita, desde 1986, e para sífilis em gestantes, desde 2005⁽⁴⁰⁾. Em 2005, o Ministério da Saúde conduziu um estudo em seis capitais brasileiras que encontrou as prevalências de sífilis de 3,3% entre pessoas que procuraram atendimento em clínicas de IST, sendo de 3,4% em mulheres e de 3,3% em homens⁽⁴¹⁾. Entre gestantes e em homens trabalhadores da indústria, as prevalências foram de 2,6% e 1,9%, respectivamente⁽⁴¹⁾. De 2010 até 2018, segundo o Boletim Epidemiológico de Sífilis de 2020, a taxa de detecção de sífilis adquirida aumentou em mais de 36 vezes, subindo de 2,1 para 76,2 casos por 100.000 habitantes⁽⁴⁰⁾. Para a sífilis congênita e em gestantes, nos últimos anos houve também aumento nas taxas de detecção. Entre 2010 e 2018, o aumento dos casos foi de 3,75 vezes para sífilis congênita, subindo de 2,4 para 9,0 casos por

1.000 nascidos vivos, e de 6,14 vezes para os casos de sífilis em gestantes, subindo de 3,5 para 21,5 por 1.000 nascidos vivos⁽⁴⁰⁾. Somente no ano de 2019, foram notificados 152.915 novos casos de sífilis adquirida no Brasil. Em comparação com o ano anterior, houve uma queda de 4,6% na taxa de detecção do agravo. De acordo com o próprio Ministério da Saúde no Boletim Epidemiológico, a redução pode em parte estar relacionada aos problemas na transferência dos dados dos municípios para a esfera federal e à demora na alimentação das bases de dados devido à mobilização dos profissionais da saúde pela pandemia de COVID-19⁽⁴⁰⁾. A tendência de aumento no número de casos na última década, sobretudo considerando que deve haver subnotificação dos registros, fez com que, em 2016, o Ministério da Saúde brasileiro reconhecesse que havia uma epidemia de sífilis em curso. Depois disso, iniciou o Programa de Resposta Rápida à Sífilis, com ações em todo país para promover a ampliação da testagem, melhora do atendimento no pré-natal e tratamento adequado dos casos diagnosticados e suas parcerias⁽⁴²⁾.

A sífilis pode ter diferentes apresentações clínicas, sendo a forma congênita considerada a mais grave. Nesse caso, ocorre transmissão materno-infantil do treponema após a infecção da gestante, podendo causar malformações e até óbito fetal⁽³⁷⁾. Em um indivíduo adulto, a sífilis pode ter apresentação assintomática ou latente; quando sintomática, em geral as manifestações clínicas da sífilis adquirida ocorrem em fases. Na primeira delas, denominada sífilis primária, alguns dias depois da transmissão da espiroqueta surge uma úlcera indolor denominada cancro. Mesmo que não

seja feito diagnóstico e tratamento da doença, em alguns dias a lesão se resolve espontaneamente. Algumas semanas depois, pode ocorrer a sífilis secundária, caracterizada pela disseminação da bactéria no organismo, associada a manifestações sistêmicas, como febre, astenia, exantema e linfonodomegalia⁽³⁷⁾. Da mesma forma que a primária, a fase secundária da sífilis também costuma se resolver depois de alguns dias, mesmo sem tratamento. Quando não é realizado diagnóstico e tratamento adequado nas etapas iniciais, existe a possibilidade de anos ou décadas mais tarde a espiroqueta causar a forma terciária da sífilis, caracteristicamente localizada, podendo por exemplo ter acometimento de sistema nervoso, cardiovascular ou em tecidos como pele, partes moles e ossos⁽³⁷⁾. Existe enorme espectro de manifestações clínicas da sífilis, variando desde a forma assintomática até a sequelar, o que pode dificultar o diagnóstico da infecção⁽³⁷⁾. A transmissibilidade da bactéria também varia durante a evolução natural da doença, em geral sendo mais alta nas etapas iniciais⁽³⁷⁾. O diagnóstico da sífilis pode ser feito pelo exame bacteriológico direto com microscopia de campo escuro, que pode evidenciar a espiroqueta em amostras coletadas a partir da lesão ulcerada do cancro. Entretanto, o exame sorológico com pesquisa de anticorpos treponêmicos e não-treponêmicos é o método diagnóstico mais amplamente utilizado na prática clínica⁽³⁷⁾. A partir da década de 1940, com o advento dos antibióticos, em especial a penicilina, a sífilis se tornou uma infecção curável quando realizado diagnóstico e o tratamento adequados⁽²⁾.

1.3 Clamídia e gonorreia

A *Chlamydia trachomatis* e a *Neisseria gonorrhoeae* são duas bactérias causadoras de IST que costumam ser discutidas conjuntamente por conta de características que compartilham na epidemiologia e apresentação clínica. Essas bactérias têm circulação reconhecida entre seres humanos desde os tempos mais remotos da antiguidade⁽⁴³⁾, e hoje são, em termos de incidência e morbidade, um importante problema de saúde pública mundial. A OMS estima que em 2016 ocorreram cerca de 127 milhões de casos incidentes de infecção por CT e mais de 87 milhões de casos incidentes de infecção por NG no mundo todo, sendo que mais de 90% dos casos ocorreram em países de renda baixa ou média⁽³⁸⁾. A partir desses dados, um estudo estimou que, naquele ano, a taxa de incidência global de infecção por CT foi de 34 e 33 casos por 1.000 mulheres e homens, respectivamente. Para a infecção por NG, a taxa de incidência global em 2016 foi de 20 e 26 casos por 1.000 mulheres e homens, respectivamente⁽³⁹⁾. O mesmo estudo estimou que, em 2016, entre indivíduos de 15 a 49 anos de idade, as prevalências de infecção por CT em 3,8% e 2,7%, entre mulheres e homens, respectivamente, com os valores regionais variando de 1,7% a 7,0% em mulheres e de 1,2% a 4,0% em homens. Para infecção por NG, as prevalências globais estimadas entre mulheres e homens foi de 0,9% e 0,7%, respectivamente, com valores regionais variando entre 0,3% e 1,9% para mulheres e 0,3% e 1,6% para homens⁽³⁹⁾. Nos Estados Unidos, que dispõe de vigilância epidemiológica detalhada para IST, as infecções por CT e NG

correspondem às duas IST notificáveis mais frequentes, contando, apenas no ano de 2018, com 1.758.668 novos casos de infecção por CT e 583.405 novos casos de infecção por NG⁽⁴⁴⁾. Esses números tiveram crescimento, desde 2014, de 19% e 63%, para CT e NG, respectivamente⁽⁴⁴⁾. Acredita-se que o número de diagnósticos de CT seja maior entre mulheres por conta do rastreamento realizado de forma mais frequente no acompanhamento ginecológico, entretanto os casos de infecção por CT e NG estão aumentando em ambos os sexos⁽⁴⁴⁾. As taxas de incidência mais altas são encontradas entre os adolescentes e adultos jovens, que contam com cerca de dois terços dos casos incidentes. Enquanto para a população geral a taxa de incidência de infecção por CT nos Estados Unidos, em 2018, foi de 539,9 casos por 100.000 habitantes, entre mulheres de 15 a 24 anos de idade, ela foi de 3.693,6 casos por 100.000 mulheres. Entre homens, mesmo que sejam notificado um número menor de casos incidentes, em decorrência da rastreamento menos frequente, entre 2014 e 2018 foi verificado o aumento de 37,8% nos novos casos de infecção por CT, sobretudo entre HSH, subgrupo dentro dos homens que, nos últimos anos, têm acessado de forma mais frequente o rastreamento para essa infecção em urina e em sítios extragenitais⁽⁴⁴⁾. Para a infecção por NG, nos Estados Unidos, a taxa de incidência global em 2018 foi de 179,1 casos por 100.000 habitantes, e, desde 2013, ela se tornou mais alta entre homens que em mulheres. Enquanto, entre mulheres, a taxa de incidência de infecção por NG naquele país aumentou em 45,2% entre 2014 e 2018, subindo de 100,4

para 145,8 casos por 100.000 mulheres, para homens esse aumento foi de 78,7% no mesmo período, subindo de 119,1 para 212,8 casos por 100.000 homens⁽⁴⁴⁾. Da mesma forma que para os casos de infecção por CT, parte do aumento das notificações de casos de NG pode ser explicada pelo aumento da frequência de rastreamento entre homens, sobretudo os HSH, incluindo a testagem de sítios extragenitais⁽⁴⁴⁾.

No Brasil, as infecções por CT e NG não são de notificação compulsória, e por isso não dispomos de dados oficiais e detalhados como aqueles dos Estados Unidos. Os dados que estão disponíveis sobre essas IST no país são procedentes de estudos pontuais de prevalência realizados com amostragens específicas, como homens e mulheres que procuraram atendimento em clínicas de IST, gestantes, conscritos do exército e trabalhadores de indústrias. Segundo estudo conduzido pelo Ministério da Saúde em 2005, entre as 3.210 pessoas que buscaram o serviço especializado em IST em seis capitais brasileiras, 70,8% eram mulheres. As prevalências globais de infecção por CT e NG foram de 9,0% e 7,4%, respectivamente. Considerando apenas as mulheres, as prevalências dessas duas IST foi de 7,3% e 3,3%, e para os homens, de 13,1% e 18,5%, respectivamente⁽⁴¹⁾. Entre 3.303 gestantes avaliadas no mesmo trabalho, as prevalências de infecção por CT e NG foram de 9,4% e 1,5%, respectivamente. E entre 2.814 trabalhadores de indústrias recrutados, todos homens, as prevalências de infecção por CT e NG foram de 3,4% e 0,9%, respectivamente⁽⁴¹⁾.

A infecção por CT é assintomática em 75% a 80% dos casos, sobretudo entre mulheres⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. Quando sintomática, a infecção por essa bactéria pode causar quadros de uretrite, cervicite e, nos casos mais graves, o desenvolvimento de doença inflamatória pélvica aguda, com possíveis sequelas graves, como uma posterior gravidez ectópica ou infertilidade⁽⁴⁸⁾. Em homens, a infecção por CT é assintomática em até 50% dos casos e, quando sintomática, pode causar quadros de uretrite, prostatite, proctite e acometer vesículas seminais⁽⁴⁶⁾.

A infecção por NG, da mesma forma que a por CT, pode cursar de forma assintomática em mulheres em até 70% dos casos. Quando sintomática pode causar quadro clínico e complicações semelhantes à CT⁽⁴⁹⁾. Entre os homens, menos de 20% dos casos de infecção por NG são assintomáticos e, na presença de sintomas, os quadros clínicos tendem a ser semelhantes aos de infecção por CT. De forma menos frequente, a infecção por NG pode se apresentar com quadros clínicos de artrites ou faringites^(50, 51). Outra complicação decorrente tanto da infecção por CT quanto por NG é o aumento do risco de transmissão do HIV nas relações sexuais⁽³⁶⁾.

Um dos desafios crescentes no enfrentamento da NG é o desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos utilizados para o seu tratamento ao longo da história. Nos últimos 80 anos, essa bactéria desenvolveu mecanismos de resistência para diversos antibióticos, como por exemplo sulfonamidas, penicilinas, tetraciclina, ciprofloxacino e, mais recentemente, azitromicina e ceftriaxona, tornando real o risco da NG se tornar, no futuro, uma bactéria intratável^(43, 52, 53). Uma série de novos antibióticos, como solitromicina e zoliflodacina, encontram-se em fase de pesquisa clínica

como agentes promissores para o tratamento futuro de cepas multirresistentes de NG⁽⁵¹⁾. No Brasil, o primeiro estudo de vigilância de resistência a antimicrobianos de NG foi publicado em 2018 e, avaliando 550 amostras de NG isolados a partir de amostras de homens com uretrite em diferentes regiões do país, foi encontrada resistência para tetraciclina, ciprofloxacino e azitromicina em 62%, 56% e 7% dos casos respectivamente⁽⁵⁴⁾.

Outra linha de pesquisa científica para controle das infecções por NG são os estudos que buscam uma vacina para NG, área que ganhou força com a demonstração de redução da incidência dessa infecção em cerca de 31% após a vacinação para *N. meningitidis* sorogrupo B^(55, 56).

1.4 Prevenção de Infecções Sexualmente Transmissíveis

Segundo o relatório de vigilância global de IST da OMS de 2018, no mundo todo ocorrem diariamente mais de 1 milhão de novos casos de IST curáveis, como as causadas por CT, NG, sífilis e tricomoníase⁽³⁸⁾. E, de acordo com o último relatório do UNAIDS, somente no ano de 2019 foram registrados 1,7 milhão de novos casos de infecção por HIV em todo o mundo⁽¹¹⁾. No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, somente em 2019 houve registradas 41.909 novas infecções por HIV e 152.915 novos casos e sífilis adquirida^(18, 40). A *Pesquisa de Conhecimentos Atitudes e Práticas*, realizada em 2013 e publicada em 2016, mostrou que 9,9% dos homens e 5,8% das mulheres entrevistados afirmaram que tinham tido alguma IST sintomática ao longo da vida⁽⁵⁷⁾. Todos esses dados mostram que há em todo mundo, especialmente entre os países de renda baixa e média,

epidemias de IST em curso e ainda sem controle com as medidas empregadas até o momento. Essas epidemias são sinérgicas, uma vez que a presença de uma IST pode potencializar a transmissão de outra⁽³⁶⁾, e têm importante impacto na população, quando não diagnosticadas e tratadas. O espectro de desfechos negativos decorrentes do descontrole das IST em uma sociedade é amplo, passando pelo estigma e a discriminação das pessoas diagnosticadas com alguma dessas infecções; as sequelas em saúde reprodutiva causando infertilidade; a transmissão vertical desses agentes podendo causar sequelas graves ou óbito fetal; o impacto financeiro dos exames e medicamentos utilizados; e, por fim, a morbimortalidade atribuída às IST não tratadas^(38, 51).

Por mais que as IST compartilhem vias de transmissão, é fácil identificar que são diferentes os esforços realizados para controle das diferentes epidemias de IST, sendo que, desde a década de 1980, os esforços para o controle do HIV predominam sobre as demais infecções⁽⁵⁸⁾. Para redução efetiva dos novos casos de IST, acredita-se que seja necessária, de forma sustentada, uma sequência de ações como a vigilância adequada, a notificação dos casos diagnosticados, o tratamento adequado dos indivíduos infectados e a implementação e promoção das medidas de prevenção⁽⁵⁸⁾. As medidas de prevenção primária são definidas como as estratégias de educação e promoção da saúde desenhadas para ajudar as pessoas a evitarem a ocorrência de uma infecção e devem ser direcionadas prioritariamente aos grupos que se encontram sob risco acrescido de infecção^(58, 59). Somado a isso, há as medidas de prevenção secundária,

definida como o rastreamento e tratamento precoce de infecções assintomáticas para evitar o desenvolvimento da doença e a transmissão para outras pessoas, e terciária, definida como o tratamento adequado das doenças para evitar as complicações dessa infecção^(58,59). Faz parte também do plano de controle das IST, a notificação das parcerias sexuais de uma pessoa recém diagnosticada, proporcionando testagem, tratamento, cura e redução da circulação do agente infeccioso na comunidade^(58,59). Assim, diferentes abordagens podem ser empregadas para o gerenciamento dos casos de IST, podendo-se rastrear os indivíduos assintomáticos ou apenas tratar os casos sintomáticos. O tratamento dos casos sintomáticos pode ser direcionado para o agente etiológico específico, quando identificado, ou utilizar abordagem de tratamento sindrômico, direcionado para os agentes mais frequentes para cada síndrome clínica⁽⁵⁸⁾.

A prevenção primária para IST compreende, além da promoção do uso do preservativo nas relações sexuais, uma vasta lista de intervenções, como por exemplo a vacinação contra o Papiloma Vírus Humano (HPV) e hepatites A e B, a circuncisão e intervenções comportamentais para redução de vulnerabilidade⁽⁵¹⁾. Estudos que avaliaram o desempenho de diferentes modalidades de prevenção primária encontraram melhores resultados para as intervenções como vacinas e circuncisão do que para as intervenções comportamentais e promoção do uso do preservativo⁽⁶⁰⁾. De fato, mesmo sendo o método de prevenção contra IST mais conhecido e amplamente disponível, o preservativo não é utilizado de forma correta e constante por toda a população vulnerável⁽⁶¹⁾. Apesar das campanhas de promoção do seu

uso, na vida real o uso consistente do preservativo é visto em uma proporção baixa dos indivíduos sexualmente ativos. Em pesquisa realizada pelo Ministério da Saúde e publicada em 2016, apenas 54,9% dos cerca de 12.000 entrevistados referiram uso consistente do preservativo nas suas relações sexuais com parcerias casuais no ano anterior à entrevista⁽⁵⁷⁾.

Depois de décadas baseando o controle das IST em medidas de prevenção primária comportamentais, como a recomendação do uso de preservativo, a redução do número de parcerias sexuais e das práticas sexuais de menor vulnerabilidade, a prevenção contra as IST começou a mudar. Na última década, uma abordagem conhecida como Prevenção Combinada introduziu o conceito de que a associação de diferentes intervenções, oferecidas ao indivíduo de forma não hierarquizada e considerando seu contexto de vida e escolhas individuais, teria maior impacto do que uma medida isolada. Ela compreende que melhores resultados no controle dos novos casos de IST podem ser obtidos quando se dá autonomia para os indivíduos acessarem, dentro das estratégias disponíveis de prevenção, aquelas que melhor se adaptam aos seus contextos de vida⁽⁶²⁾. As melhores estratégias de prevenção, portanto, são aquelas que o indivíduo escolhe usar, pois assim há melhor adesão ao método escolhido e maior eficácia protetora. Para isso, quanto mais estratégias de prevenção estiverem disponíveis, mais fácil será contemplar todas as diferentes realidades de indivíduos vulneráveis⁽⁶²⁾. Na prevenção combinada, além de ferramentas para reduzir o número de IST, também é proposto um acompanhamento longitudinal dos indivíduos, o que

proporciona a possibilidade da realização de um aconselhamento de redução de riscos, da atualização da carteira vacinal e de uma rotina de rastreamento de IST assintomáticas. Em resumo, a Prevenção Combinada propõe que sejam empregadas simultaneamente intervenções de prevenção de todos os três níveis, primário, secundário e terciário, dentro de um seguimento dos grupos mais vulneráveis a IST⁽⁶²⁾.

Na última década, o conjunto de medidas de prevenção primária ganhou atenção e visibilidade com o desenvolvimento das estratégias biomédicas de prevenção contra o HIV. Nelas, a intervenção é feita com o uso de medicamentos antirretrovirais por pessoas que vivem com HIV e por pessoas que não vivem com HIV, com o objetivo de reduzir a transmissão desse vírus. O uso dos antirretrovirais no tratamento das pessoas que vivem com HIV, como já discutido, pode reduzir o risco de transmissão sexual desse agente a níveis insignificantes quando mantida a supressão da replicação viral⁽²²⁻²⁵⁾. O uso profilático dos antirretrovirais por pessoas não infectadas por HIV, por sua vez, pode se dar de duas formas: as Profilaxias Pós e Pré-Exposição ao HIV. A primeira delas, denominada Profilaxia Pós-Exposição (PEP), consiste no uso de um esquema antirretroviral de maneira emergencial, por um período de 28 dias, iniciado até 72 horas após uma exposição com risco de infecção por HIV. Quando iniciada dentro da janela de oportunidade e tomada com boa adesão pelo tempo proposto, a PEP consegue também reduzir o risco de infecção por HIV a níveis insignificantes⁽⁶³⁾. O primeiro estudo que demonstrou a eficácia da PEP na prevenção da transmissão do HIV foi um estudo caso-controle incluindo profissionais da saúde que haviam passado por um acidente com material

biológico⁽⁶⁴⁾, mas hoje a estratégia é utilizada também para exposições sexuais⁽⁶³⁾. No Brasil, desde 2010 a PEP passou a ser recomendada pelo Ministério da Saúde como estratégia de prevenção da transmissão sexual do HIV também nas relações consentidas⁽⁶⁵⁾.

A Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) é a estratégia de prevenção biomédica da infecção por HIV que consiste no uso continuado ou sob demanda de antirretrovirais por indivíduos não infectados por HIV, mas que apresentam risco acrescido de contraírem esse vírus. O primeiro grande estudo científico que avaliou a eficácia e segurança do uso da PrEP na prevenção da infecção por HIV foi o ensaio clínico iPrEX, publicado em 2010⁽⁶⁶⁾. Nesse estudo, 2.499 HSH e mulheres transgênero (MT) com critérios de alto risco de infecção por HIV foram incluídos num seguimento em que recebiam todas as estratégias tradicionais de prevenção de IST, incluindo aconselhamento para redução de riscos, distribuição de preservativos, vacinação para hepatite B, rastreamento periódico de IST, tratamento em casos positivos do paciente e de suas parcerias, e indicação de PEP, quando dentro da janela de oportunidade para a estratégia. Além disso, os participantes incluídos foram randomizados para receber um comprimido diário com a coformulação de Tenofovir e Entricitabina (TDF-FTC) ou placebo. Durante o seguimento mediano de 1,2 anos, participantes randomizados para o braço que recebia antirretrovirais apresentaram 42% menos infecções por HIV⁽⁶⁶⁾. Quando se levou em conta a adesão ao medicamento, determinada por meio da dosagem sérica dos antirretrovirais, a proteção foi ainda maior, chegando a 95%; não foi observado no estudo qualquer caso de

oroconversão entre indivíduos que tiveram adesão equivalente a quatro ou mais comprimidos por semana avaliada pela dosagem sérica de TDF-FTC⁽⁶⁷⁾. Para a população cisgênero e heterossexual, a eficácia e a segurança do uso da PrEP como prevenção da infecção por HIV foi testada em dois estudos realizados na África. O primeiro deles foi o TDF2, que incluiu 1.219 homens e mulheres cisgênero heterossexuais em Botswana, randomizados para receber, também além do programa completo de prevenção primária, um comprimido diário de TDF-FTC ou placebo. Depois de uma mediana de acompanhamento de 1,1 anos, foi demonstrada uma redução na incidência de HIV de 62,2% entre os que estavam no grupo que recebia antirretrovirais, quando comparados àqueles que recebiam placebo⁽⁶⁸⁾. O segundo foi o estudo Partners PrEP, que incluiu 4.758 casais cisgênero heterossexuais sorodiscordantes no Quênia e Uganda, randomizados em três grupos que receberam comprimidos diários de TDF-FTC, comprimidos diários de Tenofovir (TDF) ou placebo. Todos os participantes receberam também o conjunto completo de estratégias de prevenção primária. Depois de uma mediana de seguimento de 23 meses, o uso do TDF-FTC e o uso de TDF conferiram uma redução na incidência de HIV de 67% e 75%, respectivamente, quando comparados com o grupo que recebeu placebo⁽⁶⁹⁾. A proteção se manteve quando analisados os sexos separadamente. Em todos esses estudos, a eficácia protetora da PrEP contra a infecção por HIV esteve associada à boa adesão aos comprimidos de antirretrovirais prescritos. Em outros dois estudos, FEM-PrEP e VOICE, que incluíram mulheres cisgênero heterossexuais africanas, devido à baixa adesão aos comprimidos

de antirretrovirais, não foi possível demonstrar proteção associada à PrEP^(70, 71). Efeito protetor semelhante foi verificado em estudos abertos de uso da PrEP, bem como em estudos com delineamento mais próximo da situação de vida real⁽⁷²⁻⁷⁵⁾. Além disso, a redução na incidência da transmissão do HIV com o uso da PrEP foi demonstrada também entre usuários de drogas injetáveis⁽⁷⁶⁾. Mais recentemente, um grupo francês se dedicou a estudar a eficácia protetora de uma PrEP realizada com os mesmos comprimidos de TDF-FTC, mas tomados em outra posologia, o que foi chamado de PrEP sob demanda. Partindo da informação de que a adesão de quatro comprimidos por semana já eram suficientes para garantir um nível sérico dos antirretrovirais protetor em HSH, o primeiro estudo conduzido pelo grupo, chamado Ipergay, incluiu cerca de 400 participantes HSH com alta vulnerabilidade à infecção por HIV para receberem comprimidos de TDF-FTC ou placebo que deveriam ser tomados da seguinte maneira: dois comprimidos de 2 a 24 horas antes de uma relação sexual, e mais dois comprimidos, tomados um por dia, nos dois dias subsequentes à relação sexual, completando assim quatro comprimidos tomados antes e depois de uma relação sexual de risco⁽⁷⁷⁾. Durante o acompanhamento dos participantes no estudo Ipergay, o grupo que recebeu comprimidos com antirretroviral apresentou 86% menos infecções por HIV quando comparado ao grupo que recebeu placebo⁽⁷⁷⁾. Depois da fase randomizada, houve uma fase aberta, em que todos os participantes eram convidados para continuar em acompanhamento, recebendo a PrEP sob demanda. Durante a fase aberta, a redução da incidência de infecção por HIV foi de 97%⁽⁷⁸⁾. Ainda na fase aberta

do estudo Ipergay, foi também conduzido um subestudo aberto para avaliar a eficácia na prevenção de IST bacterianas de uma PEP realizada com o antibiótico Doxiciclina tomado em dose única de 200 mg, 24 horas depois de cada relação sexual. Os participantes que fizeram uso da Doxiciclina apresentaram 70% menos infecções por CT e 73% menos casos incidentes de sífilis quando comparados com participantes que não usaram antibióticos. Não houve diferença nos casos incidentes de infecção por NG ⁽⁷⁹⁾.

Embora a eficácia da PrEP seja amplamente aceita na atualidade⁽⁸⁰⁾, alguns aspectos relacionados a potenciais efeitos de sua implementação causam preocupação entre gestores, profissionais de saúde e usuários. Entre eles, pode-se citar o risco de desenvolvimento de resistência aos antirretrovirais utilizados na PrEP; aspectos relacionados aos eventos adversos das medicações quando utilizadas em longo prazo; a dependência da boa adesão aos comprimidos pelos usuários; e, por fim, a possibilidade de compensação de risco. Compensação de risco é definida como o aumento das exposições de maior risco às IST em decorrência da redução da percepção de risco de infecção por HIV em um indivíduo que faz uso da PrEP^(66, 68-71, 73, 74, 81-87). A compensação de risco pode ser avaliada de forma direta, quantificando-se as exposições sexuais de risco, e de forma indireta, quantificando-se desfechos decorrentes de tais exposições, como por exemplo as IST. Os estudos publicados até o momento têm resultados discrepantes sobre a ocorrência de compensação de risco associada ao uso da PrEP, com parte deles descartando essa hipótese e outros confirmando^(66,68,73,74,85,86,88,89).

Em diversos estudos que demonstraram a eficácia protetora da PrEP contra a infecção por HIV entre HSH, foram encontradas altas prevalências de IST já no início do seguimento dos participantes, bem como altas taxas de incidência de IST bacterianas, como sífilis, gonorreia e clamídia durante o acompanhamento^(66,72). No estudo iPrEX, por exemplo, 13% dos participantes apresentavam sorologia positiva para sífilis à inclusão⁽⁶⁶⁾. No estudo PROUD, cerca de 50% dos incluídos desenvolveram ao menos uma IST bacteriana durante a participação do estudo⁽⁷²⁾. Apesar disso, nos dois estudos não foi possível concluir que a ocorrência das IST foi em decorrência da PrEP, sendo as elevadas taxas atribuídas aos comportamentos de alta vulnerabilidade apresentado pelos participantes desde antes da inclusão no estudo e à maior frequência de testagem. No estudo iPrEX, não só não foi observado aumento nos comportamentos de maior vulnerabilidade, como o número médio de parcerias sexuais e a frequência de relações sexuais sem preservativo até se reduziram durante o seguimento, provavelmente por efeito do aconselhamento de redução de risco realizado durante o acompanhamento dos participantes⁽⁷³⁾. No projeto demonstrativo PrEP Brasil, não houve, durante o primeiro ano de seguimento, aumento das IST nem da proporção de participantes referindo relações sexuais sem preservativo. Ao contrário, ocorreu a diminuição do número médio de parceiros referidos por trimestre durante o seguimento⁽⁷⁴⁾. Em uma metanálise publicada em 2019, foram incluídos 88 estudos que reportaram dados sobre infecções por CT, NG e sífilis entre usuários de PrEP. No momento do início da PrEP, a prevalência encontrada para

qualquer uma dessas IST bacterianas foi de 23,9%⁽⁹⁰⁾. O sítio anorretal foi aquele com a frequência de resultados positivos, sendo 8,5% para infecção por CT e 9,3% para NG. Entre os indivíduos que persistiram em PrEP, a taxa de incidência para qualquer uma dessas IST bacterianas foi de 72,2 casos por 100 pessoas-ano⁽⁹⁰⁾. As altas prevalências e taxas de incidência são compatíveis com o perfil de vulnerabilidade dos indivíduos para quem em geral é indicado o uso da PrEP. Por outro lado, se os estudos iniciais não mostraram que havia significativa compensação de risco causada pelo uso da PrEP, os trabalhos publicados posteriormente sugeriram que essa estratégia de prevenção estava sim associada ao aumento de práticas de maior risco. Além disso, a evidência de compensação de risco parecia estar associada ao aumento na incidência de IST bacterianas^(75,86-89). A discussão que em seguida se iniciou sobre esse tema passou a ser se o aumento da frequência de testagens para IST, previsto no acompanhamento do usuário de PrEP, poderia ter algum impacto nos dados epidemiológicos das IST. Uma vez que há uma série de IST assintomáticas que antes da PrEP não estavam sendo rastreadas em uma população sabidamente vulnerável a elas, o aumento da incidência de IST verificado por esses estudos poderia ser pelo menos parcialmente devido a um aumento nos diagnósticos e não somente um aumento na incidência dessas infecções. Em trabalho australiano publicado em 2019, esta questão foi mais bem explorada e compreendida⁽⁹¹⁾. Nele, foram analisados 2.981 homens do projeto demonstrativo PrEPX. Quase todos HSH, os participantes incluídos iniciaram o uso de PrEP com comprimidos diários de TDF-FTC e passaram a ser

acompanhados trimestralmente com testagem das IST bacterianas, como sífilis, CT e NG. O interessante do estudo é que os participantes já tinham registro de acompanhamento pelo sistema de saúde australiano antes do início da PrEP, inclusive com informações sobre a frequência prévia de rastreamento para IST. Depois de um seguimento de 2.185 pessoas-ano, foram diagnosticadas 2.928 IST bacterianas, com uma taxa de incidência global de 91,9 por 100 pessoas-ano, sendo que as taxas por IST foram de 45,0, 39,0 e 8,0 casos por 100 pessoas-ano para CT, NG e sífilis, respectivamente⁽⁹¹⁾. Os casos diagnosticados de IST bacterianas não se distribuíram de forma homogênea entre os participantes, sendo que 76% de todas as IST ao longo do seguimento foram diagnosticadas em apenas 25% dos participantes. A análise univariada dos dados mostrou que os fatores associados a ter uma IST diagnosticada durante o seguimento foram: idade mais baixa, uso de PrEP ou PEP antes da inclusão no estudo, diagnóstico de alguma IST bacteriana antes da inclusão no estudo, maior número de parceiros de sexo oral ou anal, uso inconsistente de preservativo com parceiros casuais e prática de sexo grupal⁽⁹¹⁾. Na análise multivariada dos 2.058 (69%) participantes que tinham os dados comportamentais completos no banco de dados, deixaram de estar associados ao diagnóstico de IST durante o seguimento o uso prévio de PrEP ou PEP e o uso inconsistente de preservativo, permanecendo os demais fatores⁽⁹¹⁾. Depois da entrada no estudo, o número médio de visitas ao serviço de saúde aumentou de forma significativa de 3,2 para 4,7 por ano para os participantes que nunca haviam usado PrEP previamente, e o número médio de testagens para IST

aumentou de 8,5 para 12,9 por ano⁽⁹¹⁾. Considerando todos os participantes, a análise da variação na taxa de incidência ajustada para a frequência de testagens para ISTs mostrou que ocorreu aumento estatisticamente significativo de 12% para qualquer IST bacteriana e de 17% para infecção por CT, comparando-se os períodos anterior à inclusão no estudo e posterior ao início da PrEP. Quando a análise é feita apenas com os participantes que nunca haviam usado PrEP anteriormente, os aumentos são de 21% para qualquer IST bacteriana e de 38% para infecção por CT, também com significância estatística. Para sífilis e para infecção por NG, no entanto, não foi identificada variação significativa nas taxas de incidência⁽⁹¹⁾. Em um estudo mais recente que também avaliou o tema, os pesquisadores avaliaram as tendências de crescimento nos diagnósticos de IST bacterianas em um grupo de 2.404 HSH que nunca haviam usado PrEP anteriormente, desde 1 ano antes do seu início até 2 anos depois disso. Antes da PrEP havia uma tendência de crescimento desses diagnósticos de cerca de 8% por trimestre. Entretanto, depois do início da rotina de acompanhamento da PrEP, foi verificada a interrupção no crescimento dos casos de infecção por CT e NG. Não houve mudança nas tendências para os casos de sífilis⁽⁹²⁾. A conclusão do trabalho é a de que a análise do impacto da implementação da PrEP nas IST bacterianas deve levar em conta também as tendências regionais dessas epidemias anteriores ao início da intervenção, sobretudo quando se refere a populações-chave com alta vulnerabilidade ao HIV e outras IST.

No Brasil, a implementação da PrEP no sistema público de saúde se iniciou no começo de 2018. Desde então, 29.467 pessoas foram incluídas no programa e iniciaram a PrEP até o final de 2020, das quais apenas 16.938 permaneceram retidas ao acompanhamento⁽⁹³⁾. O momento de implementação recente ressalta a importância de se estimar a prevalência e a incidência de IST entre usuários brasileiros de PrEP, identificar preditores da ocorrência de IST nessa população, e de melhor compreender a adesão à PrEP e o efeito potencial da PrEP sobre as práticas de risco sexual. Para isso, os projetos demonstrativos, como o PrEP Brasil, que ofereceu a PrEP gratuitamente e sem um braço recebendo placebo, são uma valiosa oportunidade de estudo pois funcionam como uma simulação do contexto de vida real e de qual será o desempenho e o impacto da PrEP nas práticas sexuais e nas IST.

Nesse estudo pretende-se descrever, entre usuários de PrEP acompanhados no projeto demonstrativo PrEP Brasil, o perfil de adesão aos comprimidos prescritos de antirretrovirais, a frequência do relato de compensação de risco, e a incidência e a prevalência de IST, bem como identificar os fatores associados à ocorrência desses três desfechos.

1.5 Hipóteses

As hipóteses que subsidiarão as análises propostas estão descritas a seguir:

1. A prevalência de marcadores de exposição ao vírus Herpes Simplex tipo 2 (HSV-2), da hepatite B (HBV) e de hepatite C (HCV) será elevada entre os usuários de PrEP.
2. As prevalências de sífilis e de infecção retal por CT e NG serão elevadas entre os usuários de PrEP.
3. As incidências de sífilis e de infecção retal por CT e NG serão elevadas entre os usuários de PrEP.
4. As incidências de sífilis e de infecção retal por CT e NG serão mais elevadas entre os usuários com melhor adesão à PrEP, definida como presença de nível sérico de droga correspondente a uso de quatro ou mais comprimidos por semana.
5. A incidência de sífilis será mais elevada entre participantes que já tiveram um episódio prévio.
6. A incidência de IST será maior entre participantes usuários de drogas recreativas.
7. A ocorrência de compensação de risco será mais frequente entre participantes com melhor adesão à PrEP.
8. A incidência de IST será maior entre os participantes com compensação de risco.
9. A adesão à PrEP será melhor entre usuários mais velhos e com maior escolaridade.

2 OBJETIVOS

Baseado nas hipóteses descritas acima, este trabalho terá como objetivos:

1. Determinar a prevalência de IST (sífilis, Hepatite B, Hepatite C, HSV-2, infecção retal por CT e NG e uretrites infecciosas) entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil no momento da inclusão no estudo.
2. Determinar a incidência de IST (sífilis, HBV, HCV, HSV-2, infecção retal por CT e NG e uretrites infecciosas) entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil.
3. Determinar a frequência de participantes com reinfecção por sífilis.
4. Explorar os fatores sociodemográficos e comportamentais, assim como a adesão à PrEP, relacionados a IST prevalentes e incidentes.
5. Descrever a ocorrência de compensação de risco e os fatores sociodemográficos associados a ela.
6. Descrever o perfil de adesão à PrEP e os fatores sociodemográficos associados a ela.
7. Análise da adesão no início o uso da PrEP (4 semanas) como ferramenta diagnóstica da adesão tardia (48 semanas).

3 MÉTODOS

A atual proposta de estudo já estava prevista como uma análise secundária do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil, e para sua realização foram utilizados os bancos de dados provenientes deste projeto. Inconsistências dos dados ou dados faltantes poderão, quando possível, ser recuperados nos prontuários médicos, quando autorizado no termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

3.1 PrEP Brasil

3.1.1 Desenho do estudo

O Projeto Demonstrativo PrEP Brasil foi financiado pelo Ministério da Saúde brasileiro para avaliar a aceitação e conhecimento da PrEP, e a adesão, eficácia e segurança da estratégia quando utilizada por HSH e MT, os segmentos populacionais com as maiores prevalências de infecção por HIV. Iniciado em 2014 e encerrado em 2018, o projeto incluiu 450 participantes nas cidades de São Paulo e Rio de Janeiro. Em São Paulo participaram do projeto o Centro de Pesquisas Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e o Centro de Referência e Treinamento em Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids de São Paulo (CRT DST). No Rio de Janeiro,

participou o Laboratório de Pesquisa Clínica em Aids do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz (Lapclin). Foram incluídos participantes com alto risco de infecção por HIV, que foram acompanhados recebendo gratuitamente todo o conjunto de estratégias de prevenção disponíveis na época, o que incluía: aconselhamento para redução de riscos, dispensação de preservativos e gel lubrificante, rastreamento periódico e tratamento de IST incidentes tanto para o participante quanto para suas parcerias, vacinação para hepatite B, e dispensação de PrEP em comprimidos diários de TDF-FTC. Na visita de triagem, depois da obtenção do consentimento em participar, foram avaliados os critérios de elegibilidade. Na visita seguinte, depois de revistos esses critérios e os resultados dos exames de triagem, o participante era incluído no estudo e recebia a primeira dispensa de PrEP. Depois disso, foram realizadas visitas 4 e 12 semanas depois da inclusão (Visitas W4 e W12, respectivamente). E, a partir de então, as demais visitas do estudo foram realizadas trimestralmente (Visitas W24, W36 e W48).

Inicialmente o Projeto Demonstrativo PrEP Brasil foi desenhado para durar 1 ano, supondo que ao fim desse período a PrEP já estaria implementada e disponível no SUS. Como essa estratégia chegou ao sistema público de saúde apenas no início de 2018, ao fim de cada novo ano de seguimento foram feitas propostas de extensão o estudo, até que os participantes pudessem enfim migrar o seu acompanhamento de PrEP para o SUS. Durante as extensões do estudo, as visitas continuaram acontecendo trimestralmente, mas com diminuição da frequência de coleta

de alguns exames (Visitas E12, E24, E36 e E48). No final da sua participação no estudo, seja porque o projeto havia chegado ao fim ou porque o participante havia decidido abandonar antecipadamente o seu acompanhamento, todos os participantes incluídos eram convidados a retornar para uma última visita, 4 semanas após a interrupção da dispensação da PrEP (Visita Pi4). A Figura 1 apresenta um esquema das visitas realizadas no Projeto Demonstrativo PrEP Brasil. Para o presente estudo, foram analisados os dados referentes ao período compreendido entre a visita de triagem e o final segundo ano de acompanhamento, sendo incluídos todos os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil que realizaram ao menos uma visita completa.



Figura 1 - Esquema de visitas programadas no Projeto Demonstrativo PrEP Brasil

3.1.2 População do estudo

Participantes HSH e MT maiores de 18 anos de idade, das cidades de São Paulo e Rio de Janeiro, com alto risco de infecção por HIV incluídos no Projeto Demonstrativo PrEP Brasil.

3.1.3 Critérios de Inclusão do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil

Foram considerados elegíveis para inclusão no Projeto Demonstrativo PrEP Brasil os indivíduos com mais de 18 anos de idade, com sexo masculino ao nascimento, HSH ou MT, que consentiram em participar do estudo, com função renal normal na visita de triagem (*clearance* de creatinina maior que 60 mL/min), não infectados pelo HIV, mas com critérios de alto risco para esta infecção por via sexual, o que foi identificado por pelo menos uma das três seguintes condições:

1. Relato da prática de sexo anal sem o uso de preservativo com dois ou mais homens cisgênero ou com MT no último ano.
2. Relato da prática de sexo com homem cisgênero ou MT, e diagnóstico de IST bacteriana no último ano, sendo aqui consideradas IST bacterianas a sífilis ou infecção retal por CT e/ou NG.
3. Relato de dois ou mais episódios de sexo anal com parceiro sabidamente vivendo com HIV no último ano.

3.1.4 Critérios de Exclusão do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil

Foram considerados critérios de exclusão no Projeto Demonstrativo PrEP Brasil as seguintes condições:

1. Participantes portadores de hepatite crônica por vírus B com antígeno de superfície (AgHBs) positivo na triagem.
2. Infecções graves em atividade, incluindo tuberculose ou osteomielite, e todas as infecções que requerem antibioticoterapia parenteral (com exceção de IST).
3. Comorbidades clinicamente significativas, incluindo doenças cardíacas mal controladas (por exemplo, insuficiência coronariana, insuficiência cardíaca congestiva) ou malignidade diagnosticadas previamente à entrada no projeto e que requereriam tratamento específico.
4. Histórico de fraturas ósseas patológicas, não relacionadas ao trauma.
5. Participantes em uso crônico de qualquer uma das seguintes medicações concomitantes: medicamentos antirretrovirais (inibidores da transcriptase reversa análogos e não-análogos de nucleosídeos, inibidores da protease ou medicamentos antirretrovirais experimentais ainda em fase de pesquisa clínica), interferon (alfa, beta, ou gama), interleucinas (por exemplo, IL-2), medicamentos com significativo potencial nefrotóxico, outros medicamentos que pudessem inibir ou competir pela eliminação renal através da secreção tubular ativa (por exemplo, probenecida), além de outros medicamentos experimentais em fase de pesquisa clínica.

3.1.5 Procedimentos do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil

Os procedimentos realizados no Projeto Demonstrativo PrEP Brasil e cujos dados foram utilizados nesse estudo serão descritos aqui de forma resumida e estão apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 - Procedimentos programados para cada visita do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil

Procedimentos	Visita Triagem	Visita Inclusão	Visita W4	Visita W12	Visita W24	Visita W36	Visita W48	Visita E12	Visita E24	Visita E36	Visita E48	Visita Pi4	Visitas Intercaladas ¹
TCLE	X												
Questionário Demográfico	X												
CASI		X		X	X	X	X		X		X	X	
História Médica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sinais/Sintomas	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Exame Físico	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
DBS (dosagem de TDF)			X				X						
Anti-HIV	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pool de Carga Viral HIV	X	X	X	X	X	X	X						
VDRL	X			X	X	X	X		X		X	X	X
Treponêmico	X			X	X	X	X		X		X	X	X
HBV	X						X ²				X ²		
HCV	X						X ²				X ²		
HSV-2	X						X ²				X ²		
Swab anal		X					X				X		X
Dispensação de comprimidos		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

¹ Conforme indicação.

² Realizado somente se negativo na Visita de Triagem ou para confirmar soroconversão pós vacinação.

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido; CASI: *Computer Assisted Self-Interviewing*; DBS: *dried blood spot*; TDF: tenofovir; HIV: vírus da imunodeficiência humana; VDRL: *venereal disease research laboratory*; HBV: hepatite B; HCV: hepatite C; HSV-2: Herpes Simplex tipo 2.

Os procedimentos do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil incluíram:

1. Leitura, explicação e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A).
2. Autoentrevista realizada utilizando o *Computer Assisted Self-Interviewing* (CASI) para avaliação das práticas sexuais e hábitos de vida (Anexos B e C).
3. Anamnese, história médica, exame físico direcionado e avaliação sindrômica para diagnóstico de IST sintomáticas e infecção aguda por HIV.
4. Coleta de amostras de sangue para análises laboratoriais: Teste Anti-HIV e *pool* de carga viral do HIV (em todas as visitas), sorologia para sífilis (na triagem e a cada 12 semanas, durante o primeiro ano, e a cada 24 semanas, durante o segundo ano), sorologia para HBV e HCV (na triagem e a cada 48 semanas, ou até vacinação completa para HBV), sorologia para HSV-2 (na triagem e a cada 48 semanas), função renal e armazenamento de plasma, soro e *Peripheral Blood Mononuclear Cell* (PBMC) em todas as visitas.
5. *Swab* anal para pesquisa por *Polymerase Chain Reaction* (PCR) de CT/NG na visita de inclusão e a cada 48 semanas.
6. Encaminhamento para vacinação para HBV para participantes com sorologia completa negativa para HBV, sem história de vacinação ou com vacinação incompleta.

7. Encaminhamento dos participantes com o diagnóstico de infecção crônica por HBV ou HCV para acompanhamento e tratamento conforme as diretrizes vigentes do Ministério da Saúde. Os participantes assintomáticos com diagnóstico laboratorial de sífilis ou infecção por CT/NG foram convocados para tratamento e orientados quanto à notificação e tratamento das parcerias sexuais.
8. Aconselhamento especializado de redução de risco e adesão aos comprimidos, além de dispensação de preservativos e gel lubrificante em todas as visitas.
9. Dispensação de comprimidos de TDF-FTC, a partir da visita de inclusão no estudo. Nas visitas das semanas 4 e 48 foram coletadas amostras de sangue em papel de filtro [*Dried Blood Spot* (DBS)] para dosagem sérica de Tenofovir.

A plataforma *Research Electronic Data Capture* (RedCap) foi utilizada para armazenamento dos dados do estudo⁽⁹⁴⁾.

3.1.6 Métodos Laboratoriais

A sorologia para sífilis foi realizada por técnica imunoenzimática para teste treponêmico (Quimioluminescente da DiaSorin) e pelo método *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) para o teste não-treponêmico (da Wamma).

A sorologia para HBV (Anti-HBV) foi realizada com aferição dos marcadores antígeno de superfície (AgHBs), anticorpos anticore (AntiHBc) e anticorpos antissuperfície (AntiHBs), pela técnica da quimioluminescência (Eletroquimioluminescente da ROCHE, Rotkreuz, Suíça).

A sorologia para HCV (Anti-HCV) foi realizada pela técnica da eletroquimioluminescência (Eletroquimioluminescente da ROCHE, Rotkreuz, Suíça).

A sorologia para HSV-2 (Anti-HSV-2) foi realizada pela técnica da eletroquimioluminescência (HerpesSelect 2 ELISA IgG, Diasorin Molecular LLC, Cypress, CA, Estados Unidos).

A pesquisa de CT/NG em *swab* anal por PCR foi realizada utilizando-se a Plataforma Abbott Real Time e CT/NG Amplification Reagent Kit (Abbott Molecular, Des Plaines, IL, Estados Unidos), no Laboratório da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), no Rio de Janeiro. Casos indeterminados foram repetidos na mesma amostra, e aqueles que persistiram indeterminados foram considerados negativos.

As dosagens de Tenofovir foram realizadas em cartões com DBS, utilizando cromatografia líquida e espectroscopia de massa. Os cartões foram armazenados a -20 °C dentro de 24 horas da coleta e enviados em gelo seco para o Laboratório de Farmacologia Antiviral da Universidade de

Colorado, onde as análises de Tenofovir-Difosfato foram realizadas em *punchs* de 3 mm, como já descrito na literatura⁽⁶⁷⁾.

Os valores foram ajustados para valores de *steady-state*, considerando meia-vida de 17 dias. Os participantes foram então divididos em 3 intervalos de dosagem encontrados: < 350 fmol/*punch* (equivalente a < 2 comprimidos/semana), ≥ 350-699 fmol/*punch* (equivalente a 2-3 comprimidos/semana - intervalo protetor), e ≥ 700 fmol/*punch* (equivalente a ≥ 4 comprimidos/semana - intervalo altamente protetor). Os intervalos protetores foram estabelecidos na fase randomizada do estudo IPrEX e outros estudos de modelagem farmacocinética^(66, 67). Para o atual estudo, serão analisadas as dosagens realizadas nas semanas 4 e 48 (W4 e W48) de todos os participantes que fizeram a coleta do DBS.

3.2 Definição de Variáveis

Para as análises desse estudo foram consideradas três variáveis desfecho: 1) IST; 2) Compensação de risco; e 3) Adesão aos comprimidos da PrEP.

3.2.1 Variável Desfecho - IST

3.2.1.1 Sífilis Ativa (infecção ou reinfeção)

Para definição de sífilis ativa, seja caso prevalente ou caso incidente, ambos testes, treponêmico e teste não treponêmico, foram considerados, assim como o histórico de sífilis prévia. O Quadro 2 descreve os critérios de definição de casos de sífilis ativa prevalentes e incidentes.

Quadro 2 - Critérios de definição de casos de sífilis ativa prevalentes e incidentes

Sorologias na Triagem		Tratamento para sífilis prévio à triagem/ CPE Inativa	Caso prevalente?	Tratamento na Triagem	Sorologias durante o seguimento				Sinais de Sífilis atuais ou desde a última visita	Com relato de Tratamento desde a última visita	Caso incidente?	
					Sorologia anterior		Sorologia atual					
Treponêmico	VDRL				Treponêmico	VDRL	Treponêmico	VDRL				
1	NR	NR	Não se aplica	Não	Não se aplica	NR	NR	NR	NR	Não	Não se aplica	Não
2	NR	NR	Não se aplica	Não	Não se aplica	NR	NR	NR	NR	Sim	Sim / Não	Sim ¹
3	NR	NR	Não se aplica	Não	Não se aplica	NR	NR	NR	+	Não	Não se aplica	Não
4	NR	NR	Não se aplica	Não	Não se aplica	NR	NR	+	Qualquer	Não	Não	Sim ²
5	NR	NR	Não se aplica	Não	Não se aplica	NR	NR	+	Qualquer	Sim	Sim / Não	Sim ³
6	NR	NR	Não se aplica	Não	Não se aplica	+	Qualquer	+	Queda ≥ 4x anterior*	Não	Sim	Não
7	NR	NR	Não se aplica	Não	Não se aplica	+	Qualquer	+	Queda ≥ 4x anterior*	Sim	Sim / Não	Sim ⁴
8	NR	NR	Não se aplica	Não	Não se aplica	+	Qualquer	+	Queda ≤ 4x anterior*	Não	Sim	Não [†]
9	NR	NR	Não se aplica	Não	Não se aplica	+	Qualquer	+	Queda ≤ 4x anterior*	Sim	Sim / Não	Sim ⁴
10	NR	NR	Não se aplica	Não	Não se aplica	+	Qualquer	+	Aumento ≥ 4x anterior*	Sim	Sim / Não	Sim ⁵
11	NR	NR	Não se aplica	Não	Não se aplica	+	Qualquer	+	Aumento ≥ 4x anterior*	Não	Sim / Não	Sim ⁶
12	NR	NR	Não se aplica	Não	Não se aplica	+	Qualquer	+	Queda ≤ 4x anterior*	Não	Não	Não ^{††}
13	+	Qualquer	Não	Sim	Não	+	Qualquer	+	Queda ≤ 4x VDRL da inclusão	Não	Não	Não ^{†††}
14	+	Qualquer	Não	Sim	Não	+	Qualquer	+	Queda ≥ 4x VDRL da inclusão	Não	Sim	Não
15	+	Qualquer	Não	Sim	Não	+	Qualquer	+	Queda ≥ 4x VDRL da inclusão	Sim	Sim / Não	Sim ⁴
16	+	Qualquer	Não	Sim	Não	+	Qualquer	+	Queda ≤ 4x VDRL da inclusão	Não	Sim	Não [†]
17	+	Qualquer	Não	Sim	Não	+	Qualquer	+	Queda ≤ 4x VDRL da inclusão	Sim	Sim / Não	Sim ⁴
18	+	Qualquer	Não	Sim	Não	+	Qualquer	+	Aumento ≥ 4x VDRL da inclusão	Sim	Sim / Não	Sim ⁵
19	+	Qualquer	Não	Sim	Não	+	Qualquer	+	Aumento ≥ 4x VDRL da inclusão	Não	Sim / Não	Sim ⁶

continua

conclusão

Sorologias na Triagem		Tratamento para sífilis prévio à triagem/ CPE Inativa	Caso prevalente?	Tratamento na Triagem	Sorologias durante o seguimento				Sinais de Sífilis atuais ou desde a última visita	Com relato de Tratamento desde a última visita	Caso incidente?	
					Sorologia anterior		Sorologia atual					
Treponêmico	VDRL				Treponêmico	VDRL	Treponêmico	VDRL				
20	+	Qualquer	Não	Sim	Sim	+	Qualquer	+	Queda \geq 4x em relação ao VDRL no último tratamento	Não	Sim / Não	Não
21	+	Qualquer	Não	Sim	Sim	+	Qualquer	+	Queda \geq 4x em relação ao VDRL no último tratamento	Sim	Sim / Não	Sim ⁴
22	+	Qualquer	Não	Sim	Sim	+	Qualquer	+	Queda \leq 4x em relação ao VDRL no último tratamento	Não	Sim	Não [†]
23	+	Qualquer	Não	Sim	Sim	+	Qualquer	+	Queda \leq 4x em relação ao VDRL no último tratamento	Sim	Sim / Não	Sim ⁴
24	+	Qualquer	Não	Sim	Sim	+	Qualquer	+	Aumento \geq 4x em relação ao VDRL no último tratamento	Sim	Sim / Não	Sim ⁵
25	+	Qualquer	Não	Sim	Sim	+	Qualquer	+	Aumento \geq 4x em relação ao VDRL no último tratamento	Não	Sim / Não	Sim ⁶
26	+	Qualquer	Sim	Não	Não se aplica	+	Qualquer	+	Queda \geq 4x em relação ao VDRL no último tratamento	Não	Sim / Não	Não
27	+	Qualquer	Sim	Não	Não se aplica	+	Qualquer	+	Queda \geq 4x em relação ao VDRL no último tratamento	Sim	Sim / Não	Sim ⁴
28	+	Qualquer	Sim	Não	Não se aplica	+	Qualquer	+	Queda \leq 4x em relação ao VDRL no último tratamento	Não	Sim	Não [†]
29	+	Qualquer	Sim	Não	Não se aplica	+	Qualquer	+	Queda \leq 4x em relação ao VDRL no último tratamento	Sim	Sim / Não	Sim ⁴
30	+	Qualquer	Sim	Não	Não se aplica	+	Qualquer	+	Aumento \geq 4x em relação ao VDRL no último tratamento	Sim	Sim / Não	Sim ⁵
31	+	Qualquer	Sim	Não	Não se aplica	+	Qualquer	+	Aumento \geq 4x em relação ao VDRL no último tratamento	Não	Sim / Não	Sim ⁶

1 Sífilis incidente diagnosticada clinicamente no momento da visita atual ou desde a última visita, já com relato de tratamento em outro lugar ou não; 2 Sífilis incidente diagnosticada por soroconversão de treponêmico; 3 Sífilis incidente diagnosticada clinicamente no momento da visita atual ou desde a última visita e por soroconversão de treponêmico, já com relato de tratamento em outro lugar ou não; 4 Sífilis Reincidente diagnosticada clinicamente no momento da visita atual ou desde a última visita; 5 Sífilis Reincidente diagnosticada clinicamente no momento da visita atual ou desde a última visita e por aumento de VDRL; 6 Sífilis Reincidente diagnosticada por aumento de VDRL; *Anterior, porém após o diagnóstico da última sífilis incidente; † Sífilis tratada com falha de tratamento, indistinguível de uma reinfeção; †† Sífilis não tratada. VDRL: *venereal disease research laboratory*; CPE: condição pré-existente; NR: não reagente.

Os casos incidentes de sífilis foram buscados por meio dos resultados sorológicos e dos formulários utilizados para reportar o diagnóstico de IST. Os casos que tiveram discordância entre as informações dos formulários foram analisados individualmente com revisão de prontuário.

3.2.1.2 HBV

O desfecho “Hepatite B como caso prevalente” foi avaliado por meio da sorologia para hepatite B (AgHBs, AntiHBc e AntiHBs) realizada na visita de triagem. Cabe ressaltar que ter AgHBs positivo na triagem foi um critério de exclusão do estudo. Foram considerados casos prevalentes os participantes que apresentaram AntiHBc positivos na visita de triagem, indicando exposição prévia ao vírus da Hepatite B.

O desfecho “Hepatite B como caso incidente” foi avaliado por meio de marcadores AntiHBc, AgHBs e AntiHBs realizados ao longo do seguimento, quando estes eram negativos na visita de triagem. Foram considerados casos incidentes aqueles com soroconversão de AntiHBc, AgHBs ou AntiHBs (em participantes que não foram vacinados). Todos os participantes susceptíveis foram encaminhados para vacinação para Hepatite B.

3.2.1.3 HCV

O desfecho “Hepatite C como caso prevalente” foi avaliado por meio da sorologia para HCV realizada na visita de triagem. Foram considerados casos prevalentes os participantes que apresentaram Anti-HCV reagente na visita de triagem, indicando que a exposição ao vírus da Hepatite C foi anterior à inclusão no estudo.

O desfecho “Hepatite C como caso incidente” foi avaliado por meio de marcadores Anti-HCV realizados ao longo do seguimento, quando estes eram negativos na visita de triagem. Foram considerados casos incidentes aqueles com soroconversão de Anti-HCV. No banco de dados do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil não há dados sobre coleta de PCR para HCV.

3.2.1.4 HSV-2

O desfecho “Infecção por HSV-2 como caso prevalente” foi avaliado por meio da sorologia para HSV-2 realizada na visita de triagem. Foram considerados casos prevalentes os participantes que apresentaram Anti-HSV-2 reagente na visita de triagem, indicando que a exposição ao HSV-2 foi anterior à inclusão no estudo.

O desfecho “Infecção por HSV-2 como caso incidente” foi avaliado por meio de Anti-HSV-2 realizados ao longo do seguimento, quando este marcador era não reagente na visita de triagem. Foram considerados casos incidentes aqueles com soroconversão de Anti-HSV-2 durante o seguimento.

3.2.1.5 Infecção por CT e NG

Para definição de infecção por CT/NG ativa, seja caso prevalente ou caso incidente, foram avaliados os resultados de *swab* anal com pesquisa dos agentes por PCR realizados na inclusão e a cada 48 semanas. O Quadro 3 descreve os critérios de definição de caso de infecção por CT/NG prevalentes e incidentes.

Quadro 3 - Critérios de definição de casos de CT e/ou NG ativos prevalentes e incidentes

	PCR na Inclusão	Sintomático na Inclusão	Tratamento na inclusão	Caso Prevalente	Sintomático Atual ou desde a última visita	Com relato de tratamento desde a última visita	PCR Sem 48	Caso incidente?
1	ND	Não	Não se aplica	Não	Não	Não	ND	Não
2	ND	Não	Não se aplica	Não	Não	Não se aplica	Detectado	Sim*
3	ND	Não	Não se aplica	Não	Sim	Não	ND	Sim**
4	ND	Não	Não se aplica	Não	Sim	Sim	ND	Sim**
5	ND	Não	Não se aplica	Não	Sim	Sim	Detectado	Sim***
6	ND	Sim	Não	Sim	Não	Não	ND	Não
7	ND	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	ND	0
8	ND	Sim	Sim	Sim	Sim	Não/Sim	ND	Sim**
9	ND	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Detectado	Sim***
10	ND	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Detectado	Sim*
11	Detectado	Não/Sim	Sim	Sim	Não	Não	ND	Não
12	Detectado	Não/Sim	Não	Sim	Não/Sim	Não	Detectado	Não
13	Detectado	Não/Sim	Não	Sim	Não	Não	ND	Não
14	Detectado	Não/Sim	Não	Sim	Sim	Não	ND	Sim**
15	Detectado	Não/Sim	Não	Sim	Sim	Não	Detectado	Sim*

* Caso incidente apenas por PCR; ** Caso Incidente por critério clínico - o número de episódios incidentes por critério clínico precisa ser considerado; *** Caso incidente por critério clínico - o número de episódios incidentes por critério clínico precisa ser considerado, e caso incidente por PCR; número de casos incidentes por critério clínico deve ser considerado baseado no número de recorrência dos sintomas após o tratamento.
PCR: *polymerase chain reaction*; ND: não detectado.

3.2.2 Variável Desfecho - Compensação de Risco

Para definição de casos de participantes que apresentaram compensação de risco após o início da PrEP foi utilizado o CASI aplicado nos momentos de saída do estudo, seja na chamada saída final, definida como aquela no término do projeto, ou na saída abreviada, definida como a saída antes do término do estudo.

Nesse CASI era perguntado, entre outras questões, “Como tomar PrEP afetou sua vida sexual?”, sendo que entre as opções havia opções afirmando que o participante tinha tido mais parcerias sexuais e/ou tinha diminuído o uso do preservativo.

Foram considerados casos em que houve a ocorrência de compensação de risco aqueles em que, no CASI de saída, foi informado que a PrEP tinha causado aumento do número de parcerias sexuais e/ou diminuído o uso do preservativo.

3.2.3 Variável Desfecho - Adesão aos Comprimidos da PrEP

Para definição dos casos em que a adesão aos comprimidos da PrEP foi a equivalente ao intervalo altamente protetor, foram utilizadas as dosagens de TDF-FTC por DBS nas visitas W4 e W48. As dosagens com valores ≥ 700 fmol/*punch*, o equivalente a 4 ou mais comprimidos tomados por semanas, foram consideradas como adesão excelente.

3.2.4 Covariáveis

3.2.4.1 Características sociodemográficas

Foram analisadas as seguintes informações sociodemográficas:

- Idade em anos completos na inclusão.
- Raça autorreferida (branca, preta, parda, indígena ou amarela).
- Escolaridade em anos completos de estudo.
- Identidade de gênero (homem cisgênero ou mulher transgênero/travesti).
- Orientação sexual (homossexual, bissexual ou heterossexual).

3.2.4.2 Características comportamentais

Foram analisadas as seguintes características comportamentais:

- Relato de sexo anal receptivo.
- Relato de trabalho sexual.
- Relato de parcerias sexuais sabidamente vivendo com HIV.
- Relato de uso de drogas recreativas, como cocaína inalatória, gama-hidroxi-butirato (GHB), ketamina, ecstasy e/ou metilenedioximetanfetamina (MDMA).

3.3 Análise Estatística

As características sociodemográficas dos participantes do estudo foram apresentadas através de estatística descritiva. A prevalência das ISTs foi apresentada através das porcentagens de participantes positivos para cada condição à inclusão no estudo, juntamente com seus respectivos intervalos de confiança 95%. A incidência cumulativa de ISTs foi calculada com o método Kaplan Meier, e a taxa de incidência calculada considerando-se o denominador 100 pessoas-ano. As ocorrências de compensação de risco e adesão à PrEP foram calculadas através das porcentagens de participantes com cada condição, juntamente com seus respectivos intervalos de confiança 95%. A associação entre fatores sociodemográficos e comportamentais e os desfechos do estudo, bem como o efeito da adesão à PrEP sobre as práticas de risco sexual e a incidência de IST, foram analisados através do teste de qui-quadrado ou exato de Fisher para as variáveis categóricas, e o teste t ou teste das somas dos postos de Wilcoxon, para as variáveis contínuas, conforme apropriado. Testes de correlação foram utilizados para avaliação da associação entre variáveis numéricas. Modelos multivariados ajustados para os potenciais fatores de confusão (de riscos proporcionais de Cox para IST e de regressão logística para adesão e compensação de risco) foram utilizados para análise do efeito independente de preditores de interesse sobre as variáveis de comportamento sexual e a ocorrência de IST. Foi utilizado um erro alfa bicaudal de 0,05. O pacote estatístico Stata 15.1 (StataCorp. College Station, TX: StataCorp LP) foi utilizado em todas as análises.

3.4 Aspectos Éticos

O Projeto Demonstrativo PrEP Brasil foi aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq – Parecer número 2.121.063 e CAAE 08405912.9.2001.0068), pelo comitê de ética em pesquisa do CRT DST, e pelo comitê de ética em pesquisa do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da FIOCRUZ. Todos os participantes assinaram TCLE concordando com a utilização científica de dados coletados durante a participação no estudo (Anexo A).

O risco relacionado à participação no presente estudo foi mínimo, uma vez que foi realizada apenas revisão retrospectiva de banco de dados já coletado, respeitando os princípios de sigilo e confidencialidade dos dados obtidos.

4 RESULTADOS

4.1 Sociodemográficas e Comportamentais

No projeto demonstrativo PrEP Brasil foram triados 1.270 indivíduos, dos quais foram incluídos 450 no seguimento. Todos eles tiveram pelo menos uma visita completa e por isso foram incluídos na análise do presente estudo. As características sociodemográficas e comportamentais estão descritas na Tabela 1. Na entrada do estudo, a mediana de idade dos participantes foi de 30 anos, variando de 18 a 59 e com percentis 25% e 75% de 24 e 35 anos, respectivamente. O Gráfico 1 apresenta o histograma de distribuição de idades dos participantes. Houve predomínio de homens cisgênero entre os participantes, contando com 425 (94,4%), dos quais 420 (98,8%) relataram ser homo ou bissexuais. A raça branca foi autorreferida por 243 (54,0%) dos incluídos e a escolaridade de nível superior completo ou mais alta foi referida por 217 (48,2%) dos participantes. A maior parte dos participantes, 270 (60,0%), foi incluída e acompanhada na cidade de São Paulo. O uso de substâncias psicoativas, perguntado no CASI da inclusão ao estudo, foi frequente. Entre os participantes, 254 (56,4%) relataram consumo excessivo de álcool, 123 (27,3%) consumo de maconha e 80 (17,8%) consumo de outras drogas sintéticas recreativas, como cocaína inalatória, GHB, ketamina, ecstasy ou MDMA, no trimestre anterior à inclusão.

Tabela 1 - Características sociodemográficas e comportamentais na inclusão ao Projeto Demonstrativo PrEP Brasil

Sociodemográficas	
Idade (anos)	30 (24-35; 18-59)
Identidade de gênero (% - IC95%)	
Homens cisgênero	425 (94,4-91,9 a 96,4)
Mulheres transgênero	25 (5,6-3,6 a 8,1)
Escolaridade (% - IC95%)	
Fundamental completo ou mais baixa	28 (6,2-4,2 a 8,9)
Ensino médio completo	205 (45,6-40,9 a 50,3)
Superior completo ou mais alta	217 (48,2-43,5 a 52,9)
Raça/etnia (% - IC95%)	
Branco	243 (54,0-49,3 a 58,7)
Pardo	145 (32,2-27,9 a 36,8)
Preta	57 (12,7-9,7 a 16,1)
Indígena / Amarela	5 (1,1-0,4 a 2,6)
Centro de atendimento (% - IC95%)	
Rio de Janeiro Lapclin	180 (40,0-35,4 a 44,7)
São Paulo CRT DST	159 (35,3-30,9 a 39,9)
São Paulo USP	111 (24,6-20,8 a 28,9)
Comportamentais	
Uso de > 5 doses de álcool em 2h nos últimos 3 meses ¹ (% - IC95%)	254 (56,4-54,0 a 63,5)
Maconha nos últimos 3 meses ² (% - IC95%)	123 (27,3-24,2 a 32,9)
Uso de drogas recreativas (cocaína inalatória, ketamina, ecstasy/MDMA ou GHB) nos últimos 3 meses* ² (% - IC95%)	80 (17,8-14,9 a 22,5)
Uso de poppers nos últimos 3 meses ² (% - IC95%)	45 (10,0-7,7 a 13,7)
Parceria sabidamente soropositiva para infecção por HIV nos últimos 3 meses ³ (% - IC95%)	216 (48,0-45,6 a 55,3)
Número de parcerias sexuais nos últimos 3 meses	3 (1-10; 0-700)
Prática sexual ³ (% - IC95)	
Anal insertivo	107 (23,8-21,0 a 29,4)
Anal receptivo	47 (10,4-8,2 a 14,3)
Ambos	272 (60,4-58,8 a 68,1)
Trabalhador do sexo (% - IC95%)	36 (8,0-5,7 a 10,9)

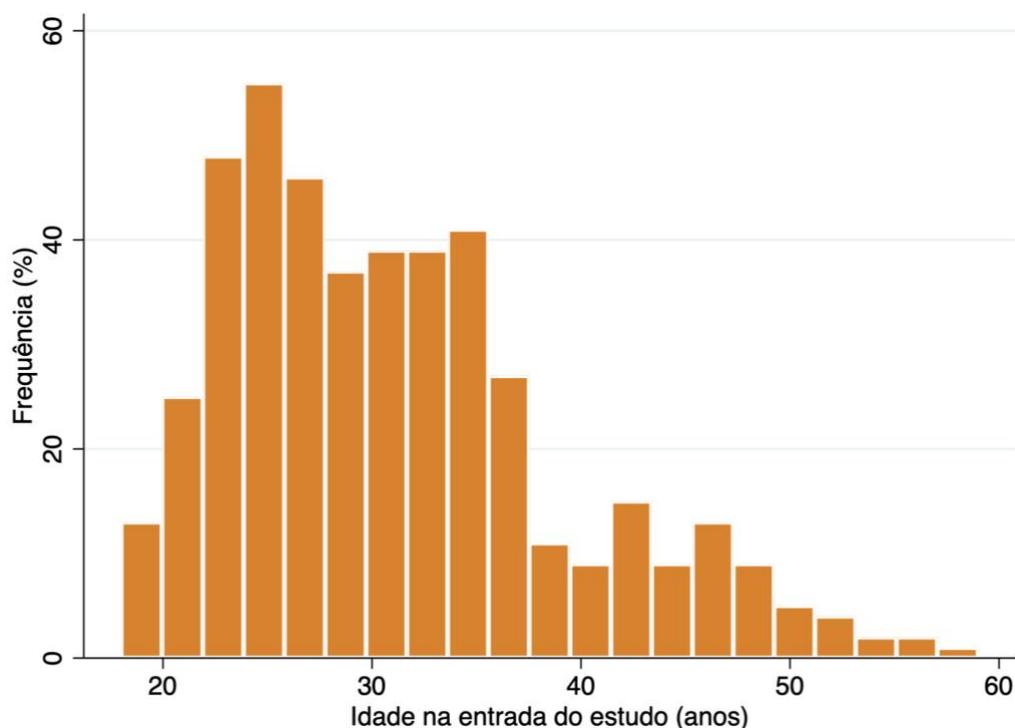
Variáveis numéricas apresentadas com medianas, intervalos interquartis, valor mínimo e máximo.

¹ Dados faltantes/não respondeu para 18 participantes; ² Dados faltantes para 17 participantes;

³ Dados faltantes para 22 participantes.

IC95%: intervalo de confiança de 95%; USP: Universidade de São Paulo; CRT DST: Centro de Referência e Treinamento em Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids de São Paulo.

Gráfico 1 - Histograma de distribuição da idade dos participantes na inclusão ao Projeto Demonstrativo PrEP Brasil



Em relação às práticas sexuais, a mediana de parcerias sexuais relatadas no trimestre anterior à entrada no estudo foi de três, variando de um a 700, com os percentis 25% e 75% de um e 10 parcerias, respectivamente. Também nesse período, 216 (48,0% - IC95% 43,3% a 52,7%) participantes relataram ter tido alguma parceria sexual sabidamente soropositiva para infecção por HIV. Nos 3 meses anteriores à entrada no estudo, a prática de sexo anal receptivo foi relatada por 319 (70,9% - IC95% 66,5% a 75,0%) e a prática de sexo anal sem preservativo, por 256 (56,9% - IC95% 52,2% a 61,5%) dos participantes. Quando questionados, apenas 36 (8,0% - IC95% 5,7% a 10,9%) dos participantes se consideraram trabalhadores do sexo.

4.2 Variável Desfecho - IST

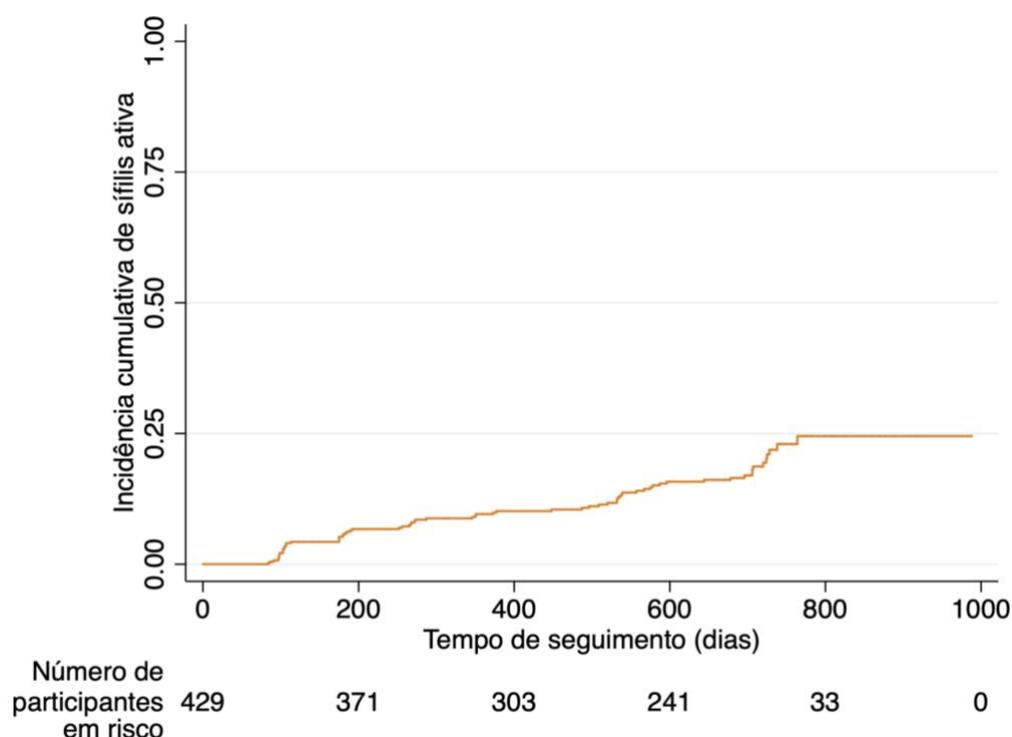
Em relação à HBV, apenas um participante na triagem tinha AgHBs reagente, mas, apesar de esse ser um critério de exclusão, o participante foi incluído e acompanhado no estudo. Na entrada do estudo, só foi registrado no banco de dados os resultados para AgHBs, mas ao fim do primeiro ano de seguimento (Visita W48), 55 participantes (12,2% - IC95% 9,3% a 15,6%) tinham evidência de contato prévio com HBV (AntiHBc reagente). Ao final do segundo ano de acompanhamento, apenas 1 participante teve HBV incidente, com soroconversão de AgHBs e AntiHBc, enquanto 347 (77,1% - IC95% 72,9% a 80,9%) tinham resultado de AntiHBs reagente, considerando tanto vacinados como infecções prévias curadas.

Para HCV, na triagem apenas dois participantes tiveram Anti-HCV reagente e, ao longo do seguimento, outros quatro casos com soroconversão de Anti-HCV foram identificados. Desses quatro casos de soroconversão, dois voltaram a ter Anti-HCV não reagente nas coletas posteriores. Não há informações nos bancos de dados do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil sobre a confirmação com PCR para HCV de nenhum dos casos de soroconversão de Anti-HCV.

Em relação à sífilis, na visita de triagem 156 participantes (34,7% - IC95% 30,3% a 39,3%) tiveram o teste treponêmico reagente, indicando contato com o *Treponema pallidum* anteriormente à entrada no estudo. Deles, 47 tinham o título do VDRL maior ou igual a 1/8, mas apenas 35 (8,0% dos 450 participantes) foram classificados como casos de sífilis prevalente, diagnosticados naquele momento, e, os demais, casos de sífilis

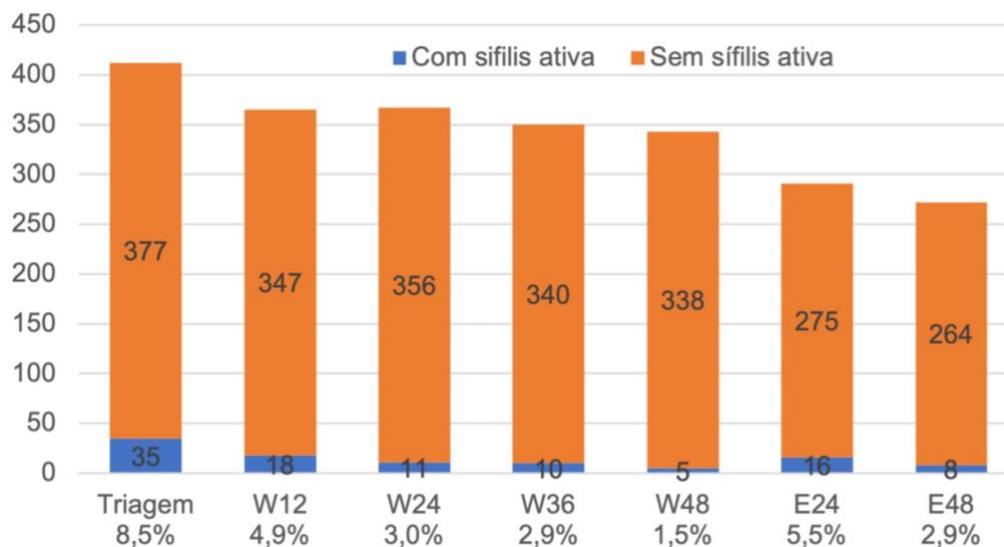
prévias já tratadas que estavam com os títulos desse exame em queda. Ao longo dos 2 primeiros anos de acompanhamento do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil, foram identificados 70 casos de sífilis incidente. O Gráfico 2 apresenta a curva de incidência cumulativa para sífilis.

Gráfico 2 - Curva de incidência cumulativa de sífilis entre os participantes de Projeto Demonstrativo PrEP Brasil



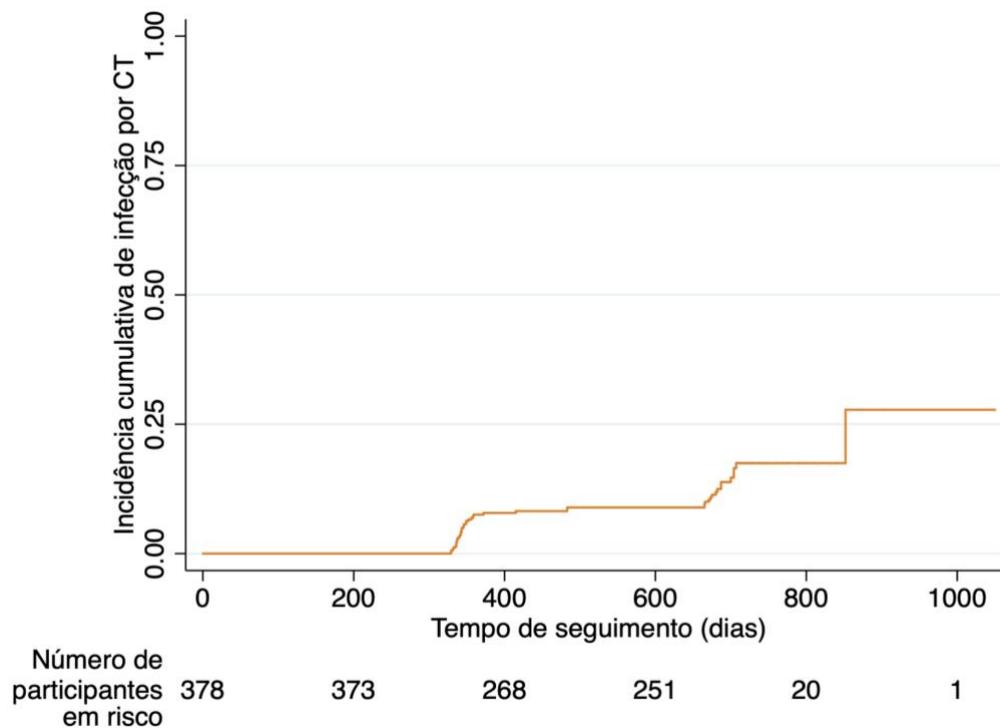
Ao final do estudo foram observados 653,5 pessoas-ano de acompanhamento sob risco de infecção por sífilis e a taxa de incidência para essa IST foi de 10,7 casos por 100 pessoas-ano. Na visita de triagem, 8,5% (IC95% - 6,0% a 11,7%) dos participantes testados para sífilis foram diagnosticados com sífilis ativa (35 em 412). Nas visitas seguintes, essa porcentagem diminuiu, como representado no Gráfico 3, chegando na visita E48 com 2,9% (IC95% - 1,3% a 5,8%) dos testados com sífilis ativa (8 em 272).

Gráfico 3 - Porcentagem de casos diagnosticados como sífilis ativa entre os participantes testados durante o acompanhamento do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil



Em relação à infecção por CT, na visita de inclusão, dos 450 participantes, 444 realizaram o PCR para rastreamento dessa IST, dos quais 37 (8,3% - IC95% 6,0% a 11,3%) tiveram resultado positivo, indicando infecção por CT prevalente. Ao longo dos 2 primeiros anos de acompanhamento do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil, foram identificados outros 45 casos incidentes de infecção por CT. O Gráfico 4 apresenta a curva de incidência cumulativa para infecção por CT.

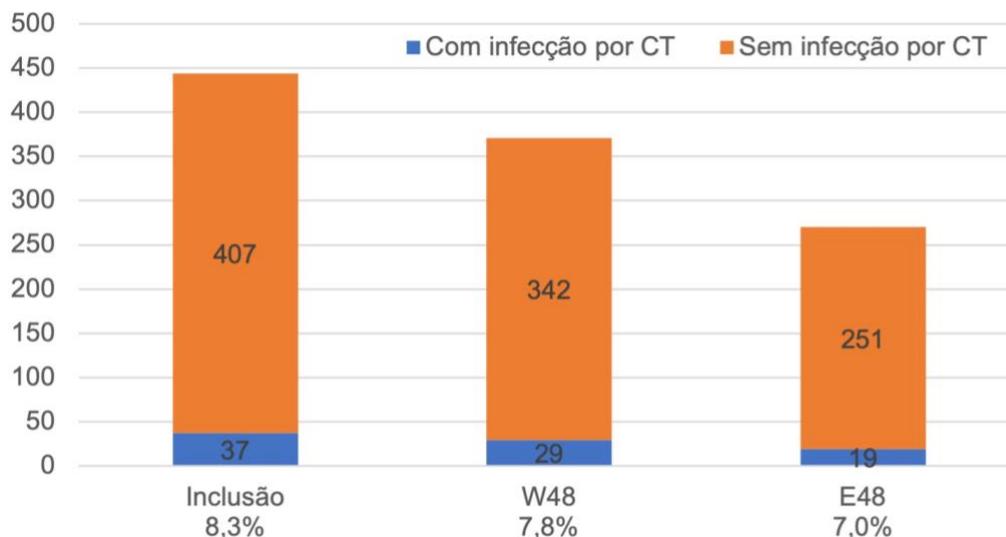
Gráfico 4 - Curva de incidência cumulativa para infecção por CT entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil



CT: *Chlamydia trachomatis*

Ao final do estudo foram observados 610,5 pessoas-ano de acompanhamento sob risco de infecção por CT e a taxa de incidência para essa IST foi de 7,4 casos por 100 pessoas-ano. Depois da visita de inclusão, em que 8,3% dos participantes testados foram diagnosticados com infecção por CT (37 em 444), essa porcentagem diminuiu, como representado no Gráfico 5, chegando na visita E48 com 7,0% (IC95% - 4,3% a 10,8%) dos testados com infecção por CT (19 em 270).

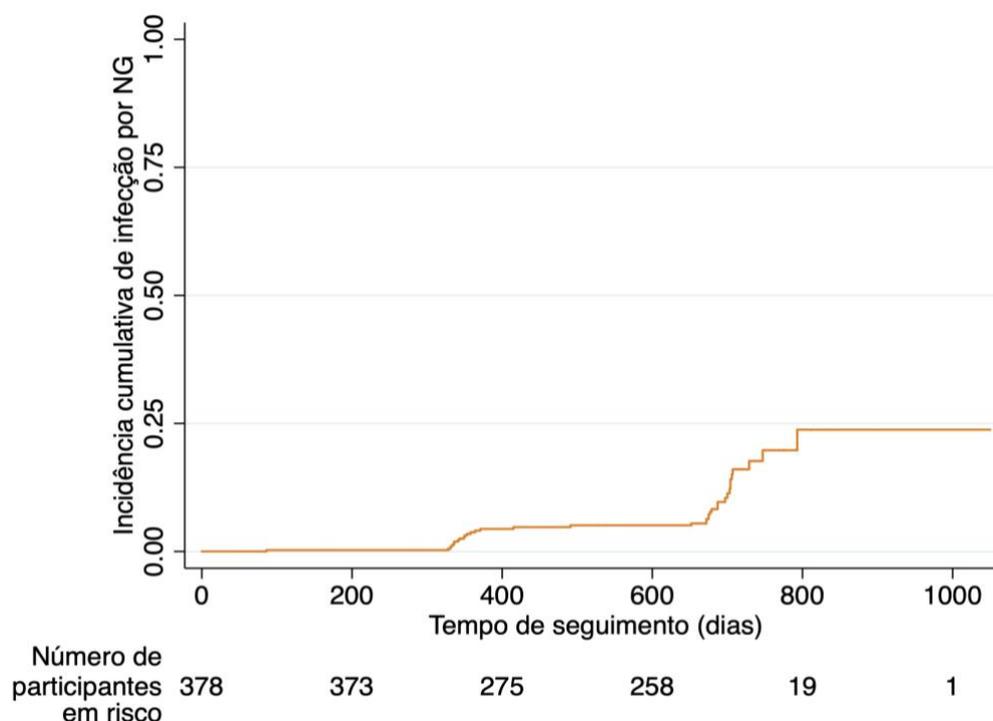
Gráfico 5 - Porcentagem de casos diagnosticados com infecção por CT entre os testados durante o acompanhamento do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil



CT: *Chlamydia trachomatis*

Em relação à infecção por NG, na visita de inclusão, dos 450 participantes, 444 realizaram o PCR para o rastreamento dessa IST, dos quais 23 (5,2% - IC95% 3,3% a 7,7%) tiveram resultado positivo, indicando infecção prevalente por NG. Ao longo dos 2 primeiros anos de acompanhamento do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil, foram identificados outros 36 casos incidentes de infecção por NG. O Gráfico 6 apresenta a curva de incidência cumulativa para infecção por NG.

Gráfico 6 - Curva de incidência cumulativa para infecção por NG entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil

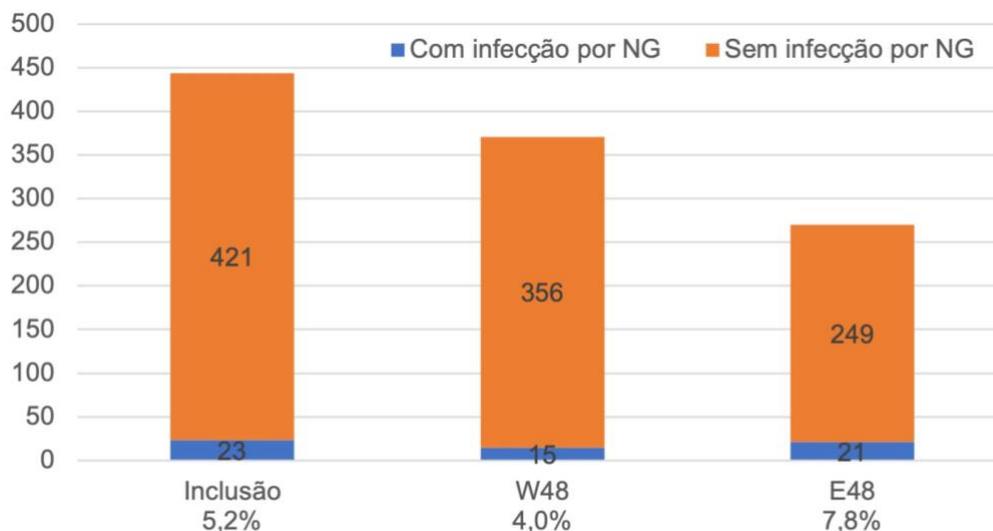


NG: *Neisseria gonorrhoeae*

Ao final do estudo foram observados 616,8 pessoas-ano de acompanhamento sob risco de infecção por NG e a taxa de incidência para essa IST foi de 5,8 casos por 100 pessoas-ano. Depois da visita de inclusão, em que 5,2% dos participantes testados foram diagnosticados com infecção por NG (23 em 444), essa porcentagem inicialmente diminuiu e posteriormente voltou a aumentar, como representado no Gráfico 7, chegando na visita E48 com 7,8% (IC95% - 4,9% a 11,6%) dos testados com infecção de NG (21 em 270).

Devido à grande quantidade de dados faltantes no banco de dados do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil referentes ao exame físico realizado, não foi possível no presente trabalho avaliar a proporção de IST bacterianas sintomáticas e assintomáticas.

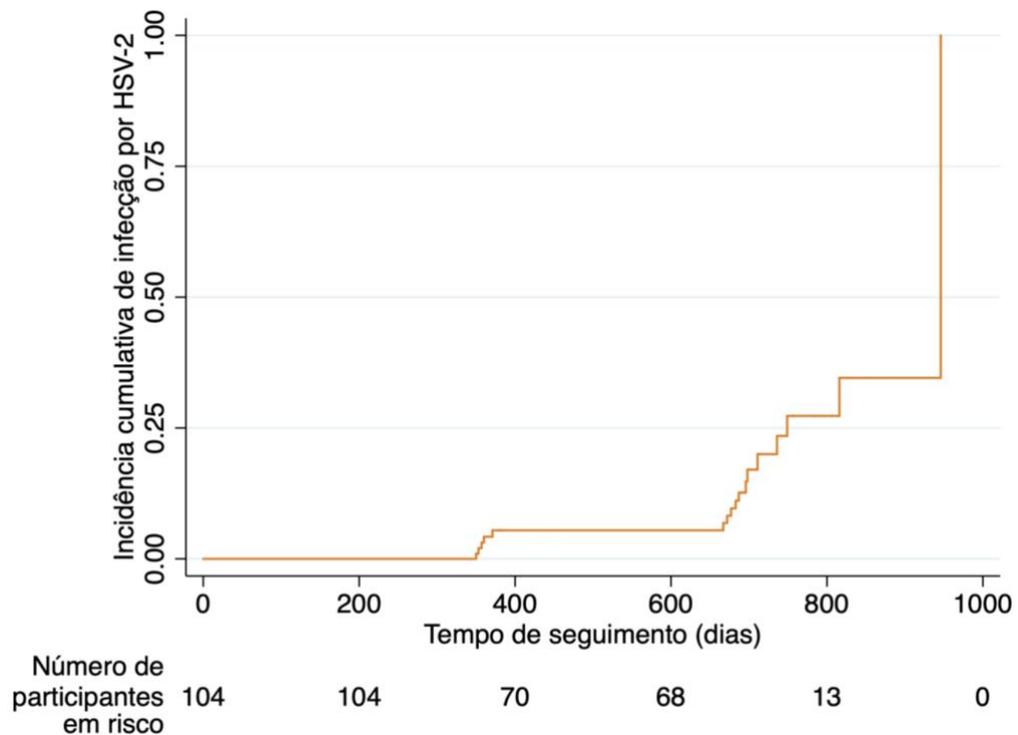
Gráfico 7 - Porcentagem de casos diagnosticados com infecção por NG entre os testados durante o acompanhamento do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil



NG: *Neisseria gonorrhoeae*

Em relação à infecção por HSV-2, na visita de triagem, dos 450 participantes, apenas 337 realizaram o Anti-HSV-2 para o rastreamento dessa IST, dos quais 150 (44,5% - IC95% 39,1% a 50,0%) tiveram resultado reagente, indicando contato com o HSV-2 anteriormente à entrada no estudo. Ao longo dos 2 primeiros anos de acompanhamento do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil, foram identificados outros 17 casos incidentes de infecção por HSV-2. O Gráfico 8 apresenta a curva de incidência cumulativa para infecção por HSV-2.

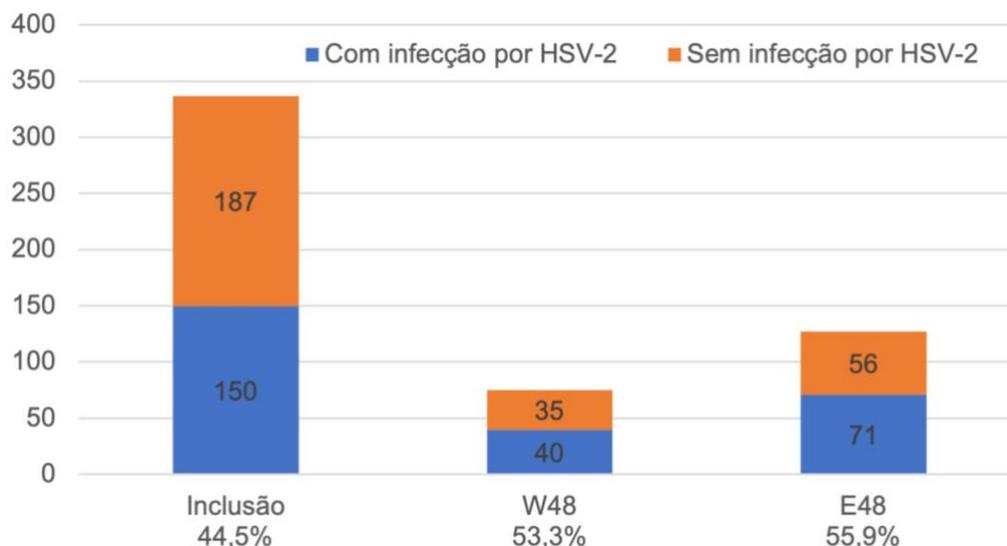
Gráfico 8 - Curva de incidência cumulativa para infecção por HSV-2 entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil



HSV-2: Herpes Simplex 2

No final do estudo foram observados 172,9 pessoas-ano de acompanhamento sob risco de infecção por HSV-2 e a taxa de incidência para essa IST foi de 9,8 casos por 100 pessoas-ano. Depois da visita de triagem, em que 44,5% dos participantes testados foram diagnosticados com infecção por HSV-2 (150 em 337), essa porcentagem aumenta, como representado no Gráfico 9, chegando visita E48 com 55,9% (IC95% 46,8% a 64,7%) dos testados com infecção por HSV-2 (71 em 127). É importante destacar que, uma vez que a soro-reversão não é um evento comum, só foram repetidas as sorologias para HSV-2 para os participantes que tinham resultado anterior não reagente.

Gráfico 9 - Porcentagem de casos diagnosticados com infecção por HSV-2 entre os testados durante o acompanhamento do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil



HSV-2: Herpes Simplex 2

Considerando “Qualquer IST prévia” (QIP) como a variável que indica o antecedente de infecção por sífilis, CT, NG ou HSV-2, evidenciada por critério laboratorial na entrada do estudo, 87 (19,3% - IC95% 15,8% a 23,3%) participantes tinham pelo menos um resultado para IST faltante na entrada do estudo. Do total de participantes, 268 (59,6% - IC95% 54,9% a 64,1%) tinham algum exame para IST com resultado positivo na inclusão. Dos 363 que tinham todos os dados disponíveis para IST, esse número corresponde a 73,8% (IC95% 69,9% a 78,3%). Considerando-se apenas as IST bacterianas sífilis, CT e NG, 38 (8,4% - IC95% 6,0% a 11,4%) tinham algum resultado faltante na entrada do estudo. Do total de participantes, 190 (42,2% - IC95% 37,6% a 46,9%) tinham algum exame para essas IST com resultado positivo na entrada do estudo. Dos 412 que tinham todos os dados disponíveis, esse número corresponde a 46,1% (IC95% 41,2% a 51,1%).

Para a variável “Qualquer IST bacteriana” incidente, que agrega as infecções por sífilis, CT e NG, o tempo de acompanhamento dos participantes sob risco foi de 550,9 pessoas-ano e a taxa de incidência, de 22,3 casos por 100 pessoas-ano.

4.3 Variável Desfecho - Compensação de Risco

A ocorrência de compensação de risco, seja ela por aumento no número de parcerias sexuais ou por redução do uso do preservativo, foi avaliada no CASI de saída do estudo. Dos 450 participantes incluídos, 279 participantes (62,0%) responderam a esse questionário. O grande número de participantes com dados faltantes para essa variável se deve ao fato de o questionário ter sido aplicado na visita Pi4, programada para acontecer 4 semanas depois da interrupção da PrEP. Provavelmente por não haver mais dispensação de comprimidos nessa última visita, houve alto índice de abstenção.

A comparação do grupo de participantes que teve o questionário de compensação de risco respondido com aquele que não teve está apresentada na Tabela 2.

Tabela 2 - Características sociodemográficas e comportamentais dos participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil que responderam e que não responderam o questionário de compensação de risco

Compensação de risco	Questionário respondido (N=279)	Questionário não respondido (N=171)	<i>p</i>
Idade em anos	30 (25-36;18-56)	29 (24-34;18-59)	0,066
Identidade de gênero (%)			0,525
Homem cisgênero	262 (93,9)	163 (95,3)	
Mulher transgênero	17 (6,1)	8 (4,7)	
Raça/Etnia (%)			0,746
Branco	149 (53,4)	94 (55,0)	
Não Branco	130 (46,6)	77 (45,0)	
Escolaridade (%)			0,100
Superior completo	143 (51,3)	74 (43,3)	
Até ensino médio	136 (48,7)	97 (56,7)	
Uso de drogas recreativas (%) ¹	44 (15,8)	36 (21,1)	0,175
Trabalhador do sexo (%) ²	21 (7,5)	36 (21,1)	0,678
Prática de sexo anal receptivo (%)	193 (69,2)	126 (73,7)	0,307
Parceria soropositiva para HIV nos últimos 3 meses (%) ³	137 (49,1)	79 (46,2)	0,396
Adesão excelente na W4 (%) ⁴	213 (76,3)	120 (70,2)	0,824
Adesão excelente na W48 (%) ⁵	196 (70,3)	81 (47,4)	0,273
Qualquer IST prévia (%) ⁶	165 (59,1)	103 (60,2)	0,648

Variáveis numéricas apresentadas com medianas, intervalos interquartis, valor mínimo e máximo.

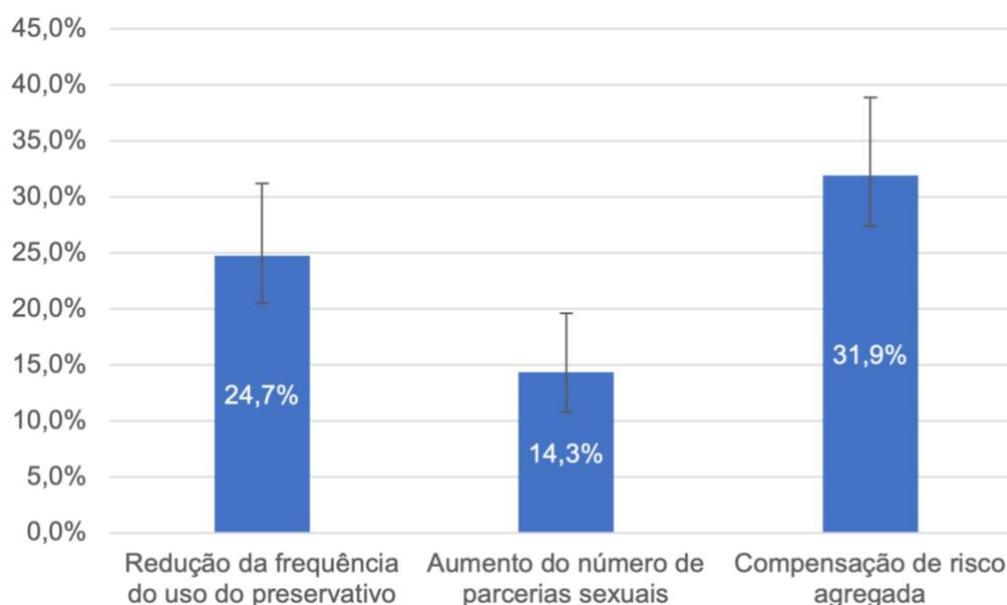
¹ Dados faltantes para 17 participantes; ² Dados faltantes/Não quis responder para 26 participantes; ³ Dados faltantes para 22 participantes; ⁴ Dados faltantes para 25 participantes; ⁵ Dados faltantes para 75 participantes; e ⁶ Dados faltantes para 87 participantes.

HIV: vírus da imunodeficiência humana; W4: visita na 4ª semana depois da inclusão; W48: visita na 48ª semana depois da inclusão; IST: infecção sexualmente transmissível.

Entre os 279 participantes que compareceram e responderam ao questionário, 69 (24,7% - IC95% 19,8% a 30,2%) relataram que reduziram a frequência de uso do preservativo e 40 (14,3% - IC95% 10,4% a 19,0%) relataram que aumentaram o número parcerias sexuais após o início do uso da PrEP. Considerando a variável “compensação de risco agregada” (CRA) que inclui qualquer uma das duas formas de compensação de risco, 89 (31,9% - IC95% 26,5% a 37,7%) dos participantes relataram sua ocorrência,

após o início do uso da PrEP. A frequência de participantes que relataram a ocorrência de compensação de risco está representada no Gráfico 10.

Gráfico 10 - Frequência de participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil que reportaram alguma forma de compensação de risco



4.4 Variável Desfecho - Adesão aos Comprimidos da PrEP

A avaliação da adesão aos comprimidos da PrEP por meio da dosagem dos antirretrovirais em DBS foi realizada na visita W4 para 425 (94,4%) e na visita W48 para 375 (83,3%) dos 450 participantes incluídos. Dos 425 participantes testados na visita W4, 333 (78,4% - IC95% 74,1% a 82,2%) tiveram níveis séricos detectados de antirretroviral equivalentes ao intervalo altamente protetor, compatíveis com a adesão excelente de quatro ou mais comprimidos por semana. Na visita W48, níveis semelhantes foram encontrados em 277 (73,9% - IC95% 69,1% a 78,2%) dos 375 testados.

4.5 Análise Univariada

A análise univariada dos fatores sociodemográficos e comportamentais associados a uma IST incidente está apresentada nas Tabelas de 3 a 6.

Tabela 3 - Análise univariada de fatores associados à sífilis incidente entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil

Sífilis	Com sífilis incidente (N=70)	Sem sífilis incidente (N=380)	<i>p</i>
Idade (%)			0,964
≤ 25 anos	22 (31,4)	119 (31,3)	
> 25 anos	48 (68,6)	261 (68,7)	
Identidade de gênero (%)			0,176
Homem cisgênero	63 (90,0)	362 (95,3)	
Mulher transgênero	7 (10,0)	18 (4,7)	
Raça/Etnia (%)			0,493
Branco	35 (50,0)	208 (54,7)	
Não Branco	35 (50,0)	172 (45,3)	
Escolaridade (%)			0,716
Superior completo	36 (51,4)	181 (47,6)	
Até ensino médio	34 (48,6)	199 (52,4)	
Uso de drogas recreativas (%) ¹	18 (25,7)	62 (16,3)	0,007
Trabalhador do sexo (%) ²	11 (15,7)	25 (6,6)	0,003
Prática de sexo anal receptivo (%)	53 (75,7)	266 (70,0)	0,433
Redução do uso do preservativo (%) ³	19 (27,1)	50 (13,2)	0,025
Aumento do número de parcerias sexuais (%) ³	6 (8,6)	34 (8,9)	0,524
Adesão excelente na W4 (%) ⁴	55 (78,6)	278 (73,2)	0,686
Adesão excelente na W48 (%) ⁵	49 (70,0)	228 (60,0)	0,415
Sífilis prévia (%) ⁶	35 (50,0)	121 (31,8)	0,005
CT ou NG prévia (%) ⁷	8 (11,4)	44 (11,6)	0,750
HSV-2 prévio (%) ⁸	33 (47,1)	117 (30,8)	0,005

¹ Dados faltantes/Não respondeu para 17 participantes; ² Dados faltantes/Não respondeu para 26 participantes; ³ Dados faltantes para 171 participantes; ⁴ Dados faltantes para 25 participantes; ⁵ Dados faltantes para 75 participantes; ⁶ Dados faltantes/Não realizado para 38 participantes; ⁷ Dados faltantes/Não realizado para 6 participantes; ⁸ Dados faltantes/Não realizado para 113 participantes.

W4: visita na 4ª semana depois da inclusão; W48: visita na 48ª semana depois da inclusão; CT: *Chlamydia trachomatis*; NG: *Neisseria gonorrhoeae*; HSV-2: Herpes Simplex tipo 2.

Tabela 4 - Análise univariada de fatores associados a infecção por CT incidente entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil

Infecção por CT			
	Incidente (N=45)	Não incidente (N=405)	<i>p</i>
Idade (%)			0,414
≤ 25 anos	16 (35,6)	125 (30,9)	
> 25 anos	29 (64,4)	280 (69,1)	
Identidade de gênero (%)			0,672
Homem cisgênero	42 (93,3)	383 (94,6)	
Mulher transgênero	3 (6,7)	22 (5,4)	
Raça/Etnia (%)			0,593
Branco	26 (57,8)	217 (53,6)	
Não Branco	19 (42,2)	188 (46,4)	
Escolaridade (%)			0,555
Superior completo	21 (46,7)	196 (48,4)	
Até ensino médio	24 (53,3)	209 (51,6)	
Uso de drogas recreativas (%) ¹	6 (13,3)	74 (18,3)	0,611
Trabalhador do sexo (%) ²	2 (4,4)	34 (8,4)	0,441
Prática de sexo anal receptivo (%)	36 (80,0)	283 (69,9)	0,234
Redução do uso do preservativo (%) ³	9 (20,0)	60 (14,8)	0,892
Aumento do número de parcerias sexuais (%) ³	5 (11,1)	35 (8,6)	0,908
Adesão excelente na W4 (%) ⁴	40 (88,9)	293 (72,3)	0,032
Adesão excelente na W48 (%) ⁵	31 (68,9)	246 (60,7)	0,151
Sífilis prévia (%) ⁶	21 (46,7)	135 (33,3)	0,057
CT ou NG prévia (%) ⁷	11 (24,4)	41 (10,1)	0,001
HSV-2 prévio (%) ⁸	13 (28,9)	137 (33,8)	0,864

¹ Dados faltantes/Não respondeu para 17 participantes; ² Dados faltantes/Não respondeu para 26 participantes; ³ Dados faltantes para 171 participantes; ⁴ Dados faltantes para 25 participantes; ⁵ Dados faltantes para 75 participantes; ⁶ Dados faltantes/Não realizado para 38 participantes; ⁷ Dados faltantes/Não realizado para 6 participantes; ⁸ Dados faltantes/Não realizado para 113 participantes.

CT: *Chlamydia trachomatis*; W4: visita na 4ª semana depois da inclusão; W48: visita na 48ª semana depois da inclusão;; NG: *Neisseria gonorrhoeae*; HSV-2: Herpes Simplex tipo 2.

Tabela 5 - Análise univariada de fatores associados a infecção por NG incidente entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil

Infecção por NG			
	Incidente (N=36)	Não incidente (N=414)	<i>p</i>
Idade (%)			0,026
≤ 25 anos	16 (44,4)	125 (30,2)	
> 25 anos	20 (55,6)	289 (69,8)	
Identidade de gênero (%)			0,605
Homem cisgênero	33 (91,7)	392 (94,7)	
Mulher transgênero	3 (8,3)	22 (5,3)	
Raça/Etnia (%)			0,143
Branco	23 (63,9)	220 (53,1)	
Não Branco	13 (36,1)	194 (46,9)	
Escolaridade (%)			0,641
Superior completo	17 (47,2)	200 (48,3)	
Até ensino médio	19 (52,8)	214 (51,7)	
Uso de drogas recreativas (%) ¹	10 (27,8)	70 (16,9)	0,081
Trabalhador do sexo (%) ²	5 (13,9)	31 (7,5)	0,320
Prática de sexo anal receptivo (%)	29 (80,6)	290 (70,0)	0,310
Redução do uso do preservativo (%) ³	8 (22,2)	61 (14,7)	0,949
Aumento do número de parcerias sexuais (%) ³	9 (25,0)	31 (7,5)	0,014
Adesão excelente na W4 (%) ⁴	28 (77,8)	305 (73,7)	0,631
Adesão excelente na W48 (%) ⁵	29 (80,6)	248 (59,9)	0,402
Sífilis prévia (%) ⁶	15 (41,7)	141 (34,1)	0,262
CT ou NG prévia (%) ⁷	5 (13,9)	47 (11,4)	0,493
HSV-2 prévio (%) ⁸	11 (30,6)	139 (33,6)	0,170

¹ Dados faltantes/Não respondeu para 17 participantes; ² Dados faltantes/Não respondeu para 26 participantes; ³ Dados faltantes para 171 participantes; ⁴ Dados faltantes para 25 participantes; ⁵ Dados faltantes para 75 participantes; ⁶ Dados faltantes/Não realizado para 38 participantes; ⁷ Dados faltantes/Não realizado para 6 participantes; ⁸ Dados faltantes/Não realizado para 113 participantes.

NG: *Neisseria gonorrhoeae*; W4: visita na 4ª semana depois da inclusão; W48: visita na 48ª semana depois da inclusão; CT: *Chlamydia trachomatis*; HSV-2: Herpes Simplex tipo 2.

Tabela 6 - Análise univariada de fatores associados a infecção por HSV-2 incidente entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil

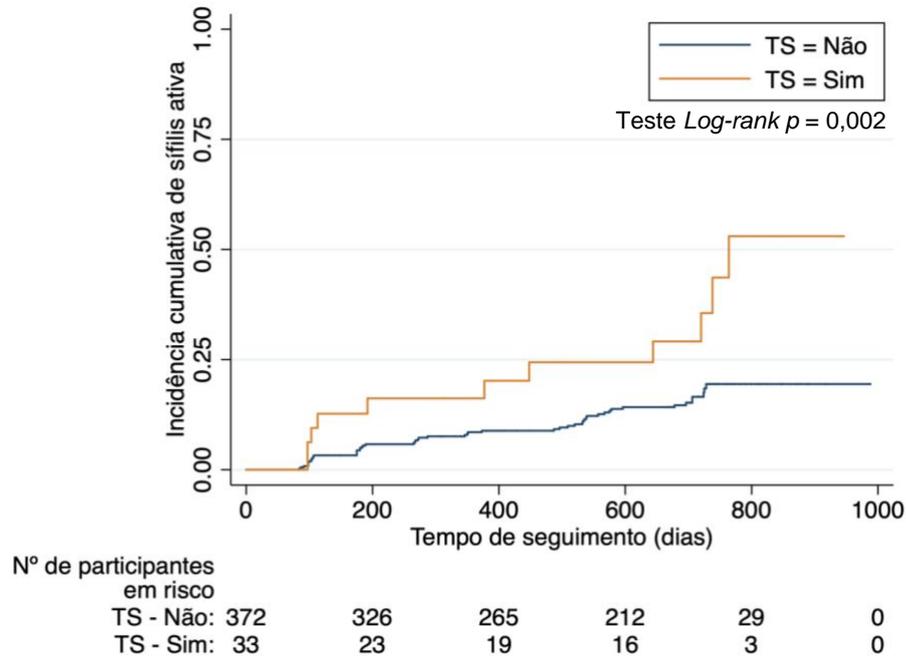
Infecção por HSV-2			
	Incidente (N=17)	Não incidente (N=170)	<i>p</i>
Idade ¹ (%)			0,476
≤ 25 anos	9 (52,9)	64 (37,6)	
> 25 anos	8 (47,1)	106 (62,4)	
Identidade de gênero ¹ (%)			0,526
Homem cisgênero	17 (100,0)	166 (97,6)	
Mulher transgênero	0 (0,0)	4 (2,4)	
Raça/Etnia (%)			0,477
Branco	10 (58,8)	108 (63,5)	
Não Branco	7 (41,2)	62 (36,5)	
Escolaridade (%)			0,621
Superior completo	7 (41,2)	87 (51,2)	
Até ensino médio	10 (58,8)	83 (48,8)	
Uso de drogas recreativas (%) ²	3 (17,6)	33 (19,4)	0,983
Trabalhador do sexo (%) ²	1 (5,9)	7 (4,1)	0,540
Prática de sexo anal receptivo (%) ¹	12 (70,6)	123 (72,4)	0,648
Redução do uso do preservativo (%) ¹	4 (23,5)	22 (12,9)	0,543
Aumento do número de parcerias sexuais (%) ³	2 (11,8)	16 (9,4)	0,678
Adesão excelente na W4 (%) ³	15 (88,2)	126 (74,1)	0,100
Adesão excelente na W48 (%) ⁴	14 (82,4)	111 (65,3)	0,972
Sífilis prévia (%) ⁵	6 (35,3)	39 (22,9)	0,033
CT ou NG prévia (%) ⁶	3 (17,6)	25 (14,7)	0,238

¹ Dados faltantes para 263 participantes; ² Dados faltantes/Não respondeu para 271 participantes; ³ Dados faltantes para 273 participantes; ⁴ Dados faltantes para 292 participantes; ⁵ Dados faltantes/ Não realizado para 288 participantes; ⁶ Dados faltantes/Não realizado para 265 participantes.

HSV-2: Herpes Simplex tipo 2; W4: visita na 4ª semana depois da inclusão; W48: visita na 48ª semana depois da inclusão; CT: *Chlamydia trachomatis*; NG: *Neisseria gonorrhoeae*.

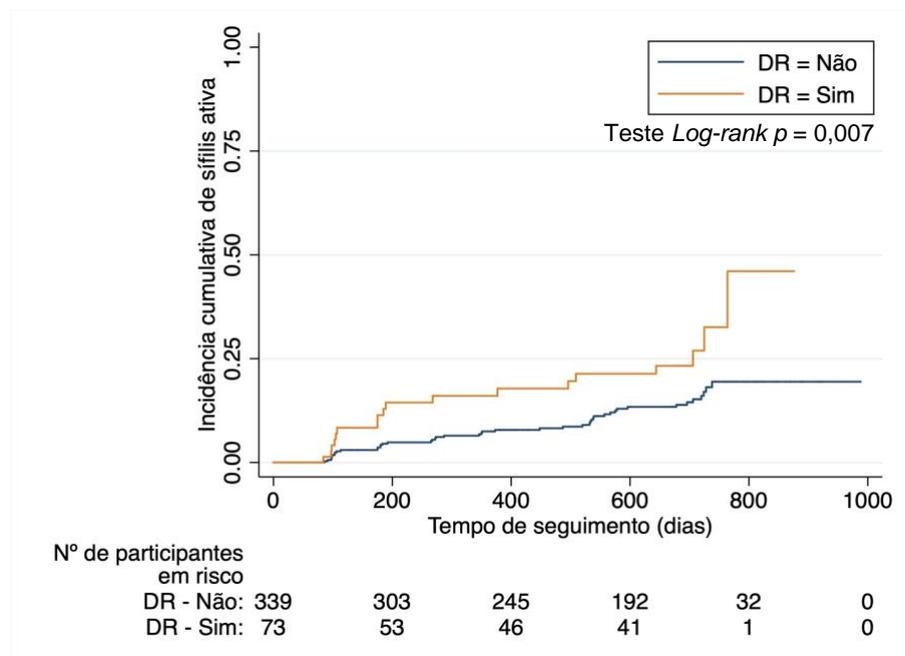
As curvas de incidência cumulativa de sífilis foram significativamente mais altas para os participantes que relataram ser trabalhadores do sexo, fazer uso de drogas recreativas (cocaína inalatória, ketamina, ecstasy, MDMA ou GHB), compensação de risco por redução da frequência do uso do preservativo e ter evidência de sífilis, HSV-2 ou QIP, na entrada no estudo (Teste *Log-rank* com $p < 0,05$). Nos Gráficos de 11 a 16 estão representadas as curvas de Kaplan-Meier de incidência cumulativa para essas variáveis.

Gráfico 11 - Curva de Kaplan-Meier de incidência cumulativa de sífilis segundo relato de ser trabalhador do sexo entre participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil



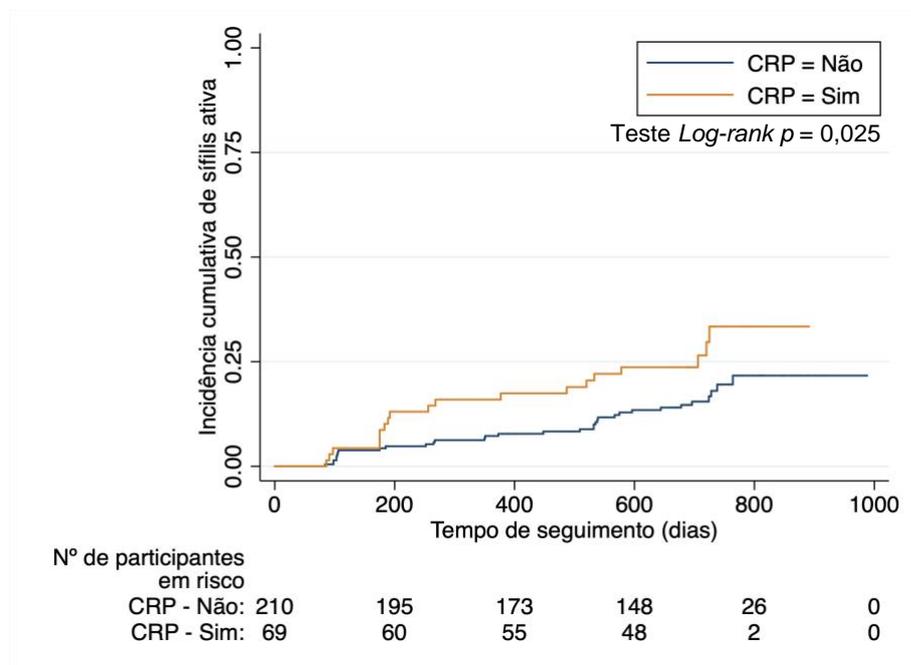
TS: trabalhador do sexo.

Gráfico 12 - Curva de Kaplan-Meier de incidência cumulativa de sífilis segundo relato de uso de drogas recreativas entre participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil



DR: drogas recreativas.

Gráfico 13 - Curva de Kaplan-Meier de incidência cumulativa de sífilis segundo relato de compensação de risco com redução da frequência do uso do preservativo entre participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil



CRP: Compensação de risco por redução do uso do preservativo.

Gráfico 14 - Curva de Kaplan-Meier de incidência cumulativa de sífilis segundo evidência de sífilis prévia entre participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil

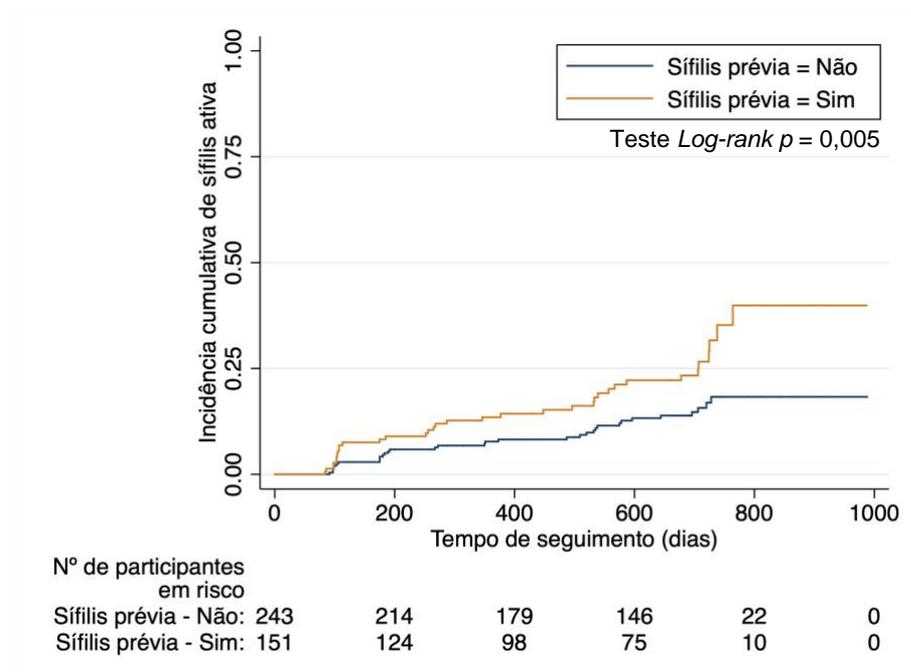
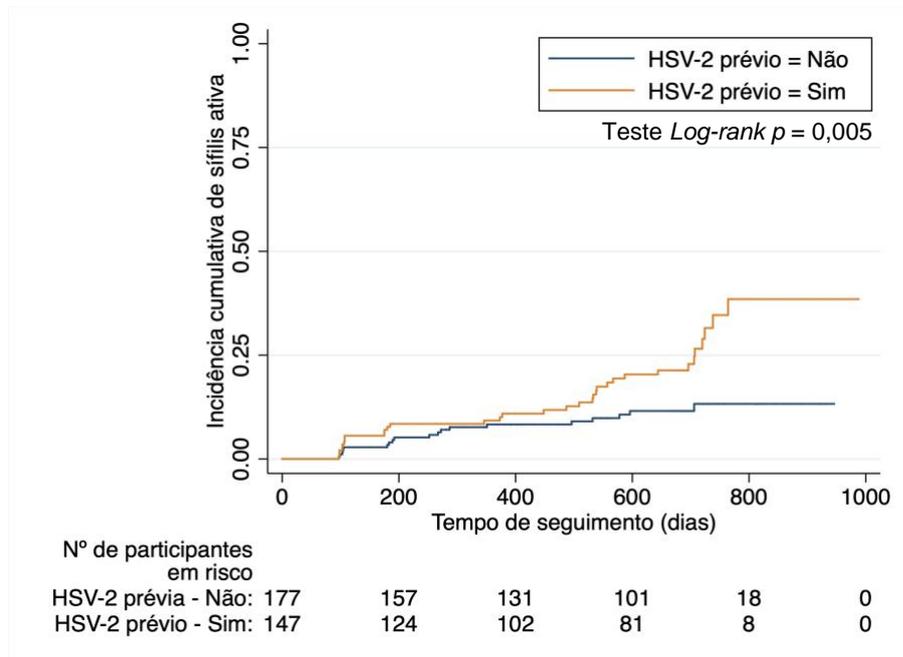
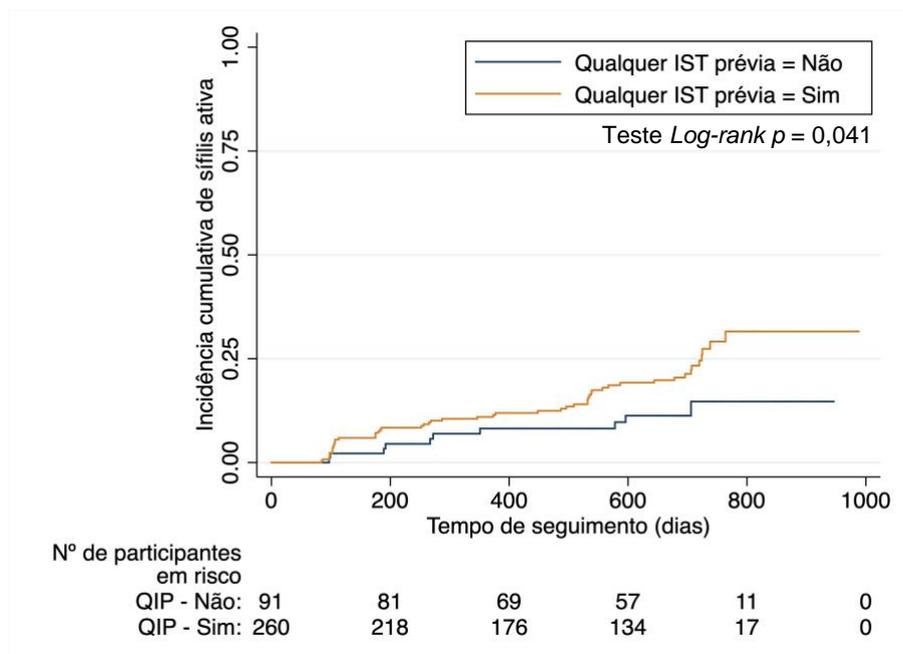


Gráfico 15 - Curva de Kaplan-Meier de incidência cumulativa de sífilis segundo evidência de HSV-2 prévia entre participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil



HSV-2: Herpes Simplex tipo 2.

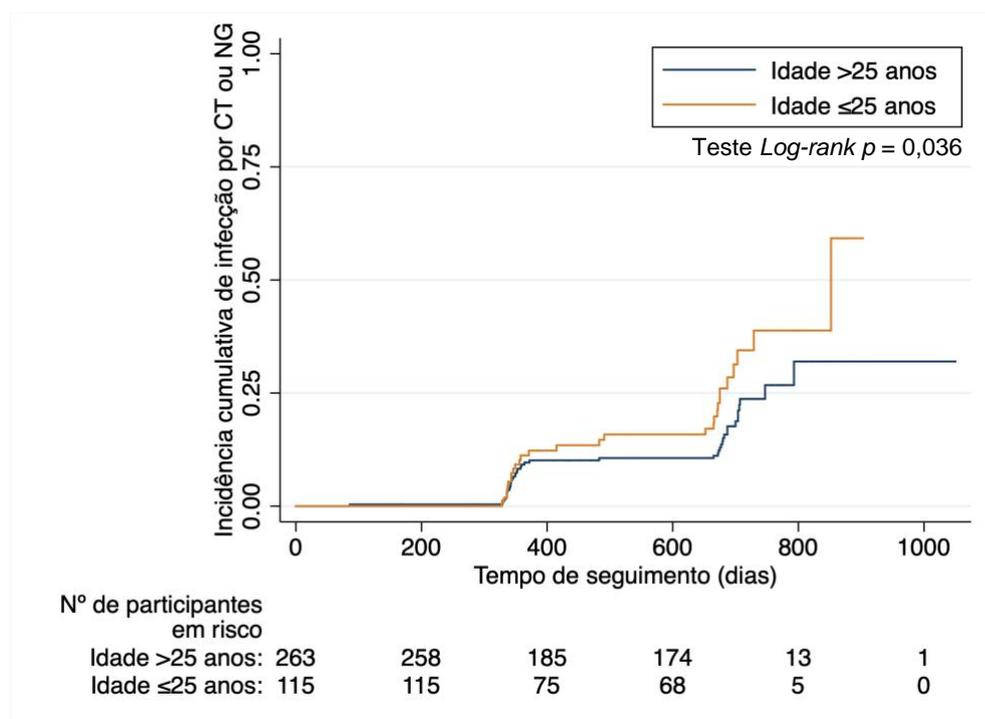
Gráfico 16 - Curva de Kaplan-Meier de incidência cumulativa de sífilis segundo evidência de qualquer IST prévia entre participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil



QIP: Qualquer IST prévia; IST: infecção sexualmente transmissível.

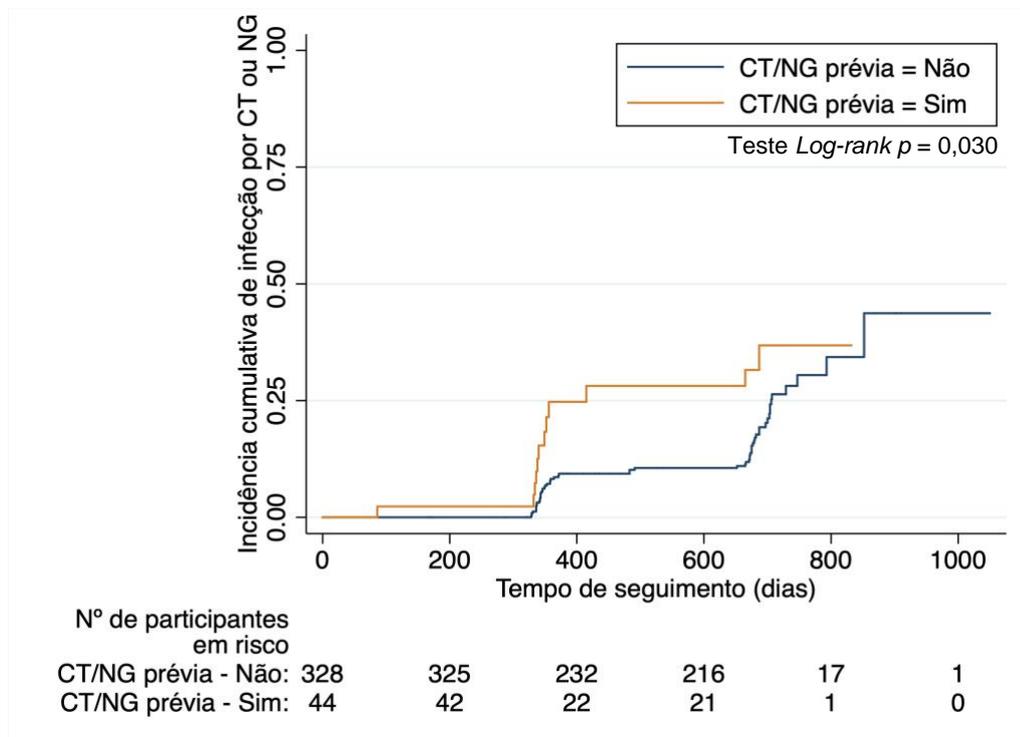
As curvas de incidência cumulativa de infecções por CT e NG, agregadas, foram significativamente mais altas apenas para os participantes que tinham idade menor ou igual a 25 anos e para aqueles com evidência de infecção por CT ou NG na entrada do estudo (Teste *Log-rank* com $p < 0,05$). Nos Gráficos 17 e 18 estão representadas as curvas de Kaplan-Meier de incidência cumulativa para essas duas variáveis.

Gráfico 17 - Curva de Kaplan-Meier de incidência cumulativa de infecção por CT ou NG segundo idade entre participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil



CT: *Chlamydia trachomatis*; NG: *Neisseria gonorrhoeae*

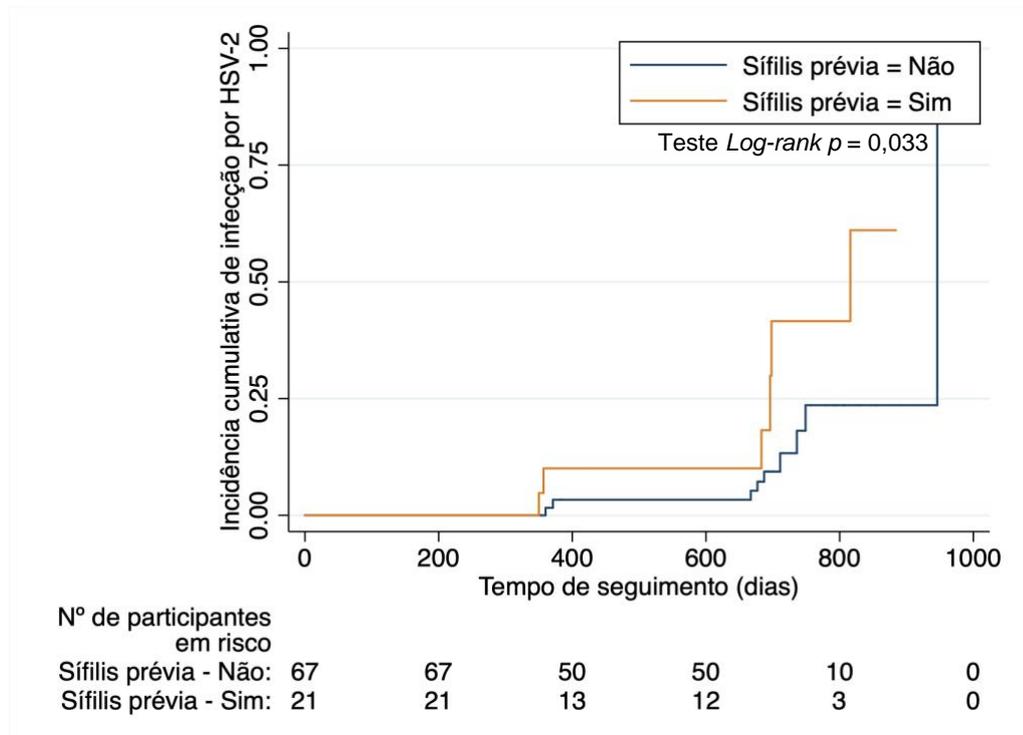
Gráfico 18 - Figura 19: Curva de Kaplan-Meier de incidência cumulativa de infecção por CT ou NG segundo CT ou NG prévias entre participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil



CT: *Chlamydia trachomatis*; NG: *Neisseria gonorrhoeae*.

As curvas de incidência cumulativa de infecção por HSV-2 foram significativamente mais altas apenas para os participantes que tinham evidência de infecção por sífilis prévia na entrada do estudo (Teste *Log-rank* com $p < 0,05$). No Gráfico 19 está representada a curva de Kaplan-Meier de incidência cumulativa para esta variável.

Gráfico 19 - Curva de Kaplan-Meier de incidência cumulativa de infecção por HSV-2 segundo sífilis prévia entre participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil



HSV-2: Herpes Simplex tipo 2.

Os resultados da análise univariada de fatores sociodemográficos e comportamentais associados à ocorrência de compensação de risco agregada, seja por redução da frequência do uso do preservativo ou por aumento do número de parceiros, estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7 - Análise univariada de fatores associados a compensação de risco agregada entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil

Compensação de risco agregada			
	CRA Presente (N=89)	CRA Ausente (N=190)	<i>p</i>
Idade (anos)	30 (15-37;19-56)	29 (25-35;18-54)	0,249
Identidade de gênero ¹ (%)			0,015
Homem cisgênero	88 (98,9)	174 (91,6)	
Mulher transgênero	1 (1,1)	16 (8,4)	
Raça/Etnia ¹ (%)			0,096
Branco	54 (60,7)	95 (50,0)	
Não Branco	35 (39,3)	95 (50,0)	
Escolaridade ¹ (%)			0,167
Superior completo	51 (57,3)	92 (48,4)	
Até ensino médio	38 (42,7)	98 (51,6)	
Uso de drogas recreativas (%) ¹	22 (24,7)	22 (11,6)	0,004
Trabalhador do sexo (%) ²	5 (5,6)	16 (8,4)	0,412
Prática de sexo anal receptivo (%)	66 (74,2)	127 (66,8)	0,217
Parceria soropositiva para HIV nos últimos 3 meses (%) ¹	29 (32,6)	108 (56,8)	0,212
Adesão excelente na W4 (%) ³	72 (80,9)	141 (74,2)	0,196
Adesão excelente na W48 (%) ⁴	69 (77,5)	127 (66,8)	0,121
Qualquer IST prévia (%) ⁵	48 (53,9)	117 (61,6)	0,439

Variáveis numéricas apresentadas com medianas, intervalos interquartis, valor mínimo e máximo.

¹ Dados faltantes para 171 participantes; ² Dados faltantes/Não quis responder para 183 participantes; ³ Dados faltantes para 177 participantes; ⁴ Dados faltantes para 179 participantes; ⁵ Dados faltantes para 224 participantes.

CRA: compensação de risco agregada; HIV: vírus da imunodeficiência humana; W4: visita na 4ª semana depois da inclusão; W48: visita na 48ª semana depois da inclusão; CT: *Chlamydia trachomatis*; IST: infecção sexualmente transmissível.

O relato de CRA foi significativamente mais frequente entre os homens cisgênero e entre usuários de drogas recreativas.

Os resultados da análise univariada de fatores sociodemográficos e comportamentais associados à adesão excelente aos comprimidos da PrEP nas visitas W4 e W48 estão apresentados nas Tabelas 8 e 9, respectivamente.

Tabela 8 - Análise univariada de fatores associados a adesão aos comprimidos da PrEP na visita W4 entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil

Adesão aos comprimidos da PrEP na visita W4			
	Adesão ≥ 4cp/sem (N=333)	Adesão < 4cp/sem (N=92)	<i>p</i>
Idade	29 (24-35;18-59)	30 (25-35;19-55)	0,264
Identidade de gênero ¹ (%)			0,595
Homem cisgênero	316 (94,9)	86 (93,5)	
Mulher transgênero	17 (5,1)	6 (6,5)	
Raça/Etnia ¹ (%)			0,027
Branco	188 (56,5)	40 (43,5)	
Não Branco	145 (43,5)	52 (56,5)	
Escolaridade ¹ (%)			0,294
Superior completo	169 (50,8)	41 (44,6)	
Até ensino médio	164 (49,2)	51 (55,4)	
Uso de drogas recreativas (%) ²	64 (19,2)	8 (8,7)	0,015
Trabalhador do sexo (%) ³	21 (6,3)	11 (12)	0,082
Prática de sexo anal receptivo (%) ¹	241 (72,4)	61 (66,3)	0,256
Parceria soropositiva para HIV nos últimos 3 meses (%) ⁴	157 (47,1)	49 (53,3)	0,273
Redução do uso do preservativo (%) ⁵			
Aumento no número de parcerias sexuais (%) ⁵	53 (15,9)	14 (15,2)	0,805
Qualquer IST prévia (%) ⁶	35 (10,5)	5 (5,4)	0,117
	198	55	1,000

Variáveis numéricas apresentadas com medianas, intervalos interquartis, valor mínimo e máximo.

¹ Dados faltantes para 25 participantes; ² Dados faltantes para 42 participantes; ³ Dados faltantes/Não quis responder para 48 participantes; ⁴ Dados faltantes para 47 participantes; ⁵ Dados faltantes para 177 participantes; ⁶ Dados faltantes para 105 participantes.

PrEP: profilaxia pré-exposição; W4: visita na 4ª semana depois da inclusão; IST: infecção sexualmente transmissível.

As dosagens de antirretrovirais na visita W4 compatíveis com a adesão de quatro ou mais comprimidos por semanas foram significativamente mais frequentes entre os participantes brancos e aqueles que relatavam o uso de drogas recreativas.

Tabela 9 - Análise univariada de fatores associados a adesão aos comprimidos da PrEP na visita W48 entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil

Adesão aos comprimidos da PrEP na visita W48			
	Adesão ≥ 4cp/sem (N=277)	Adesão < 4cp/sem (N=98)	<i>p</i>
Idade	30 (25-36;18-59)	28 (24-33;18-56)	0,039
Identidade de gênero ¹ (%)			0,199
Homem cisgênero	264 (95,3)	90 (91,8)	
Mulher transgênero	13 (4,7)	8 (8,2)	
Raça/Etnia ¹ (%)			0,024
Branco	161 (58,1)	44 (44,9)	
Não Branco	116 (41,9)	54 (55,1)	
Escolaridade ¹ (%)			0,024
Superior completo	147 (53,1)	39 (39,8)	
Até ensino médio	130 (46,9)	59 (60,2)	
Uso de drogas recreativas (%) ²	53 (19,1)	7 (7,1)	0,006
Trabalhador do sexo (%) ³	15 (5,4)	11 (11,2)	0,035
Prática de sexo anal receptivo (%) ¹	204 (73,6)	61 (62,2)	0,033
Parceria soropositiva para HIV nos últimos 3 meses (%) ⁴	134 (48,4)	41 (41,8)	0,377
Redução do uso do preservativo (%) ⁵	51 (18,4)	17 (17,3)	0,569
Aumento no número de parcerias sexuais (%) ⁵	34 (12,3)	5 (5,1)	0,025
Qualquer IST prévia (%) ⁶	159 (57,4)	66 (67,3)	0,339

Variáveis numéricas apresentadas com medianas, intervalos interquartis, valor mínimo e máximo.

¹ Dados faltantes para 75 participantes; ² Dados faltantes para 92 participantes; ³ Dados faltantes/Não quis responder para 99 participantes; ⁴ Dados faltantes para 97 participantes; ⁵ Dados faltantes para 179 participantes; ⁶ Dados faltantes para 145 participantes.

PrEP: profilaxia pré-exposição; W48: visita na 48ª semana depois da inclusão; IST: infecção sexualmente transmissível.

As dosagens de antirretrovirais na visita W48 compatíveis com a adesão de 4 ou mais comprimidos por semanas foram significativamente mais frequentes entre os participantes mais velhos, brancos, com escolaridade superior, que relatavam o uso de drogas recreativas, trabalhadores do sexo, que praticavam sexo anal receptivo e que relataram aumento do número de parcerias sexuais depois do início da PrEP.

A distribuição dos participantes em relação à adesão encontrada aos comprimidos da PrEP nas visitas da semana W4 e W48 está apresentada na Tabela 10.

Tabela 10 - Distribuição dos participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil quanto a adesão aos comprimidos nas visitas W4 e W48

Adesão de ≥ 4 cp/sem na W4	Adesão de ≥ 4 cp/sem na W48		Total
	Sim	Não	
Sim	232	57	289
Não	43	36	79
Total	275	93	368

cp/sem: comprimidos por semana; W4: visita na 4ª semana depois da inclusão; W48: visita na 48ª semana depois da inclusão.

Com o objetivo de explorar se a adesão na visita W4 seria um bom marcador diagnóstico da adesão na visita W48 foram utilizados os conceitos de Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo (VPP) e Valor Preditivo Negativo (VPN), sendo encontrados como resultados, respectivamente, 84,4%, 38,7%, 80,3% e 45,6%. Isso significa que entre aqueles que tiveram adesão excelente na visita W48, 84,4% já tinham na visita W4 (Sensibilidade), e que entre aqueles que tiveram adesão excelente na visita W4, 80,3% tiveram também na visita W48 (VPP). No entanto, apenas 38,7% que tiveram má adesão na visita W48 já a tinham na visita W4 (Especificidade), e somente 45,6% dos participantes que tiveram má adesão na visita W4, a tiveram também na visita W48 (VPN).

4.6 Análise Multivariada

A seleção de variáveis para as análises multivariadas considerou simultaneamente a avaliação dos resultados das análises univariadas e racional teórico de inferência causal utilizando diagramas acíclicos.

Para a análise multivariada dos fatores associados a uma sífilis incidente entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil, foram incluídas no modelo de riscos proporcionais de Cox as variáveis idade, trabalho sexual, uso de drogas recreativas, CRA e diagnóstico de sífilis prévia. Os resultados dessa análise estão apresentados na Tabela 11.

Tabela 11 - Análise multivariada dos fatores associados a sífilis incidente entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil

Sífilis			
	<i>Hazard Ratio</i>	IC 95%	<i>p</i>
Idade (para cada ano a mais)	1,02	0,99-1,05	0,163
Trabalho sexual	3,13	1,55-6,31	0,001
Uso de drogas recreativas	1,97	1,04-3,71	0,037
Compensação de risco agregada	1,62	0,88-2,97	0,121
Sífilis prévia	0,95	0,59-1,52	0,818

IC 95%: intervalo de confiança de 95%

Os relatos de trabalho sexual e do uso de drogas recreativas aumentaram em 2,13 e 0,97 vezes, respectivamente, o risco de ocorrência de uma sífilis incidente durante o seguimento dos participantes incluídos no Projeto Demonstrativo PrEP Brasil, com efeito estatisticamente significativo ($p = 0,001$ e $p = 0,037$).

Para a análise multivariada dos fatores associados a uma infecção incidente por CT ou NG entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil, foram incluídas no modelo de riscos proporcionais de Cox as

variáveis idade, trabalho sexual, uso de drogas recreativas, CRA e diagnóstico de CT ou NG na entrada do estudo. Os resultados dessa análise estão apresentados na Tabela 12.

Tabela 12 - Análise multivariada dos fatores associados a infecção incidente por CT ou NG entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil

Infecção por CT ou NG			
	<i>Hazard Ratio</i>	IC 95%	<i>p</i>
Idade (para cada ano a mais)	0,97	0,94-1,01	0,107
Trabalho sexual	1,38	0,64-3,00	0,411
Uso de drogas recreativas	1,24	0,63-2,45	0,528
Compensação de risco agregada	1,07	0,62-1,87	0,800
Infecção prévia por CT ou NG	2,34	1,06-5,19	0,036

CT: *Chlamydia trachomatis*; NG: *Neisseria gonorrhoeae*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%

O diagnóstico de infecção por CT ou NG na entrada do estudo aumentou em 1,34 vezes o risco de ocorrência de uma infecção incidente por CT ou NG durante o seguimento dos participantes incluídos no Projeto Demonstrativo PrEP Brasil, com efeito estatisticamente significativo ($p = 0,036$).

Para a análise multivariada dos fatores associados a uma infecção incidente por HSV-2 entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil, foram incluídas no modelo de riscos proporcionais de Cox as variáveis idade, uso de drogas recreativas, CRA e diagnóstico prévio de sífilis. Os resultados dessa análise estão apresentados na Tabela 13.

Tabela 13 - Análise multivariada dos fatores associados a infecção incidente por HSV-2 entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil

HSV-2	<i>Hazard Ratio</i>	IC 95%	<i>p</i>
Idade (para cada ano a mais)	0,92	0,80-1,05	0,197
Uso de drogas recreativas	1,12	0,20- 6,21	0,895
Compensação de risco agregada	1,89	0,49- 7,28	0,353
Sífilis prévia	3,82	1,16- 12,55	0,027

HSV-2: Herpes simplex tipo 2; IC 95%: intervalo de confiança de 95%

A evidência laboratorial de infecção prévia por sífilis aumentou em 2,82 vezes o risco de ocorrer uma infecção incidente por HSV-2 durante o seguimento dos participantes incluídos no Projeto Demonstrativo PrEP Brasil, com efeito estatisticamente significante ($p = 0,027$).

Durante o acompanhamento do estudo houve 2 casos incidentes de infecção por HIV em participantes. Nenhum dos dois tinha níveis detectáveis de TDF-FTC no exame de DBS realizado antes da soroconversão.

Para a análise multivariada dos fatores associados à ocorrência de CRA entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil, foram incluídas no modelo de regressão logística as variáveis idade, uso de drogas recreativas, CRA e diagnóstico prévio de sífilis. Os resultados dessa análise estão apresentados na Tabela 14.

Tabela 14 - Análise multivariada dos fatores associados à ocorrência de CRA entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil

CRA	<i>Odds Ratio</i>	IC 95%	<i>p</i>
Idade (para cada ano a mais)	0,98	0,95-1,02	0,373
Uso de drogas recreativas	2,56	1,27-5,17	0,009
Trabalho sexual	0,58	0,20-1,72	0,329
Parceria soropositiva	0,80	0,46-1,39	0,430
Adesão excelente na visita W48	1,51	0,59-2,89	0,213

CRA: compensação de risco agregada; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; W48: visita na 48ª semana depois da inclusão.

O relato de uso de drogas recreativas aumentou em 1,56 vezes o risco de ocorrer compensação de risco por redução do uso do preservativo ou por aumento do número de parcerias sexuais durante o seguimento dos participantes incluídos no Projeto Demonstrativo PrEP Brasil, com efeito estatisticamente significativo ($p = 0,009$).

Para a análise multivariada dos fatores associados à adesão excelente aos comprimidos da PrEP entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil, foram incluídas no modelo de regressão logística as variáveis idade, escolaridade, uso de drogas recreativas, raça e trabalho sexual. A variável CRA não foi incluída no modelo por ser colinear com a variável uso de drogas recreativas e a variável escolaridade não foi incluída no modelo por ser colinear com a variável raça. Os resultados dessa análise estão apresentados na Tabela 15.

Tabela 15 - Análise multivariada dos fatores associados ao DBS correspondente à adesão de quatro comprimidos ou mais por semana na visita W48 entre os participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil

Adesão aos comprimidos de PrEP na W48			
	<i>Odds Ratio</i>	IC 95%	<i>p</i>
Idade (para cada ano a mais)	1,02	0,98-1,05	0,300
Uso de drogas recreativas	2,92	1,26-6,78	0,012
Trabalho sexual	0,47	0,20-1,10	0,083
Raça não branca	0,60	0,37-1,00	0,051
Escolaridade (nível superior ou mais)	1,13	0,66-1,95	0,660

PrEP: profilaxia pré-exposição; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

O relato de uso de drogas recreativas aumentou, de forma estatisticamente significativa, em 1,97 vezes o risco de ser encontrada adesão de 4 ou mais comprimidos de PrEP por semana durante o seguimento dos participantes incluídos no Projeto Demonstrativo PrEP Brasil na visita W48, em comparação com aqueles que não relataram usar estas substâncias. Houve também uma tendência à menor adesão entre os participantes que autodeclararam sua raça como algo diferente de branca quando comparados com os brancos, mas sem atingir significância estatística.

5 DISCUSSÃO

A análise dos bancos de dados do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil identificou que IST foram bastante frequentes entre os participantes incluídos. Isso foi verificado tanto antes da entrada no estudo como também na forma de IST incidentes durante o acompanhamento. A alta frequência dessas infecções era esperada, uma vez que os critérios de inclusão ao estudo selecionaram pessoas vulneráveis à infecção por HIV, agravo que compartilha as mesmas vias de transmissão que as outras IST. Em relação às IST prévias, no presente estudo, 73,8% (IC95% 69,9 a 78,3%) dos 363 participantes com dados completos na entrada do estudo tinham evidência laboratorial de terem tido infecções por sífilis, CT, NG ou HSV-2 antes da entrada no estudo. Considerando apenas as IST bacterianas, esse número é de 46,1% (IC95% 41,2 a 51,1%) dos 412 com dados completos. Esses resultados são comparáveis aos encontrados em outros estudos publicados na literatura médica. No estudo PROUD, realizado no Reino Unido, 331 (64,0%) dos 517 participantes tinham tido alguma IST diagnosticada antes da inclusão ao estudo, sendo que 305 (59,0%) tinham tido uma IST bacterianas ⁽⁷²⁾. Já o estudo Ipergay, conduzido na França e no Canadá, na visita inicial, 111 (27,8%) dos 400 participantes incluídos tinham tido alguma IST antes da entrada no estudo ⁽⁷⁷⁾. Os dados encontrados no presente estudo, no entanto, são maiores que os encontrados em uma metanálise

que avaliou 88 estudos que reportaram dados sobre IST em usuários de PrEP, onde foi apresentada a prevalência de qualquer IST bacteriana no momento do início da PrEP de 23,9% (IC 95%, 18.6%-29.6%)⁽⁹⁰⁾.

Durante o seguimento dos participantes do Projeto Demonstrativo PrEP Brasil, a incidência de sífilis, CT, NG e HSV-2 também foi alta, comprovando a alta vulnerabilidade às IST dos participantes incluídos. As taxas de incidência aqui encontradas para infecções por sífilis, CT, NG, HSV-2 e para qualquer IST bacteriana, respectivamente, foram de 10,7; 7,4; 5,8; 9,8 e 22,3 casos por 100 pessoas-ano. Quando comparados com os dados encontrados pela metanálise citada acima, que encontrou taxas de incidência para sífilis, CT, NG e qualquer IST bacteriana, respectivamente, de 11,6; 21,5; 37,1 e 72,2 casos por 100 pessoas-ano, os números do presente estudo são visivelmente menores para as infecções por CT e NG. Uma possível explicação para isso seria o rastreamento dessas duas IST, no Projeto Demonstrativo PrEP Brasil, realizado apenas em sítio anorretal, deixando de testar as infecções em orofaringe e uretra. Em um estudo conduzido na Tailândia publicado em 2020 foi demonstrado que rastrear as IST assintomáticas apenas em sítio de orofaringe, anorretal e uretra, faria com que 85,9%, 30,6% e 67,8% dos diagnósticos fossem perdidos para infecções por CT e 55,7%, 39,6% e 77,4% por NG, respectivamente⁽⁹⁵⁾. Uma outra explicação para as taxas de incidência mais baixas para CT e NG seria o fato de que a análise do presente estudo foi feita em cima de um banco de dados de resultados de exames laboratoriais, e assim foram contabilizadas fundamentalmente as infecções assintomáticas por CT e NG,

diagnosticadas durante a rotina de rastreamento. Os casos incidentes sintomáticos, que certamente ocorreram durante o período de acompanhamento dos participantes o Projeto Demonstrativo PrEP Brasil, não entraram no banco de dados estudado, seja por terem sido tratados pela abordagem sindrômica, sem a coleta de exames, ou porque buscaram atendimento em algum serviço diferente do centro de pesquisas em que realizavam o acompanhamento do estudo. Inicialmente havia sido planejado utilizar com estratégia de busca de casos de IST incidentes para o presente estudo os dados clínicos, como sintomas e exame físico, e de medicações concomitantes que fossem reportadas durante o acompanhamento dos participantes. No entanto, devido à ausência de preenchimento a qualidade dos dados do banco sobre essas duas informações não era boa o suficiente para que fossem utilizados.

A alta taxa de incidência para as IST bacterianas encontrada durante o acompanhamento desse grupo de HSH e MT está em concordância com as tendências nacionais e mundiais de crescimento dessas epidemias, uma vez que é nesses grupos que nas últimas décadas os casos de IST têm crescido ^(37-40, 44, 51). Ainda que com a PrEP e todo o conjunto de cuidados de saúde propostos durante o seu seguimento haja a oportunidade inédita de acessar algumas das populações mais vulneráveis e reverter as tendências de crescimento das epidemias de IST, a compreensão das especificidades dos subgrupos incluídos nessas populações poderá otimizar o atendimento prestado a eles e potencializar os seus impactos. Hoje já se sabe que HSH e MT usuários de PrEP não são um grupo homogêneo quanto à sua

vulnerabilidade às outras IST, de forma que alguns desses indivíduos podem apresentar riscos para essas infecções muito mais altos que os demais ⁽⁹¹⁾. No presente estudo, os resultados encontrados apontam que três grupos estiveram, de forma independente, associados ao maior risco de uma IST incidente: os trabalhadores do sexo, os usuários de drogas recreativas e os indivíduos com antecedente pessoal de IST prévia. Aqueles que referiram ser trabalhadores sexuais tiveram, durante o seu acompanhamento no Projeto Demonstrativo PrEP Brasil, o risco 2,13 vezes maior de se infectarem com sífilis. Os participantes que relataram fazer uso de drogas recreativas como cocaína inalatória, GHB, ketamina, ecstasy ou MDMA, tiveram um risco 0,97 vezes maior de se infectarem com sífilis. Indivíduos com o antecedente de uma infecção por CT ou NG tiveram durante o seguimento um risco 1,34 vezes maior de terem uma nova infecção por CT ou NG, e aqueles com o antecedente de sífilis prévia tiveram um risco 2,82 vezes maior de se infectarem por HSV-2.

Trabalhadores do sexo são, há décadas, um conhecido grupo chave de alta vulnerabilidade à infecção por HIV e outras IST, mas apesar do reconhecimento dessa informação, não houve grandes mudanças nesse cenário com o passar do tempo, e mais do que isso, o impacto das estratégias de prevenção comportamentais nessa população se mostrou limitado⁽⁹⁶⁾. Com a chegada da PrEP, existe a expectativa para esse grupo de uma mudança nas curvas de incidência, sobretudo da infecção por HIV, mas para que isso aconteça é necessário primeiro obter para ele a ampliação do acesso à Prevenção Combinada com todos os seus

componentes. Ainda falando de trabalhadores do sexo, mas agora em relação às outras IST, já se recomendava uma atenção especial, e os resultados do presente estudo apenas corroboram com isso. Existem, por exemplo, propostas para esse grupo de rastreamento mais frequente para as IST, utilização de educação entre pares para a difusão de informações de saúde sexual e até mesmo a utilização do tratamento presuntivo periódico para IST bacterianas ⁽⁹⁷⁾, mas acredita-se que serão as intervenções estruturais, como descriminalização do trabalho sexual e o combate à violência e à discriminação associados a essa prática que conseguirão ter o maior impacto no controle dessas epidemias ^(96, 98).

O uso de substâncias psicoativas é reconhecidamente frequente entre a população de HSH e MT, mas um fenômeno mais recente que tem chamado a atenção é o uso de drogas recreativas no contexto da prática sexual, com o objetivo de prolongar ou potencializar essa experiência. Essa prática tem sido nomeada pela literatura médica como *Chemsex*. Uma revisão sistemática de 2019 encontrou uma prevalência dessa prática entre HSH variando de 3 a 29% e as substâncias psicoativas mais frequentemente usadas com esse fim são cocaína inalatória, GHB, ketamina, metanfetamina, ecstasy e MDMA ⁽⁹⁹⁾. A revisão sistemática também aponta a clara associação entre a prática do *Chemsex* e a maior vulnerabilidade social e sexual, com frequente engajamento em comportamentos de maior risco e todos os seus desdobramentos, tais como disfunção erétil, transtornos de saúde mental, dependência química, *overdose* e IST ⁽⁹⁹⁾. Em um ensaio clínico de PrEP conduzido no Reino Unido publicado em 2016, 44% dos

participantes HSH recrutados reportaram a prática do *Chemsex* nos 3 meses anteriores à inclusão ⁽¹⁰⁰⁾. Em outro estudo, realizado na Austrália, os autores identificam que a porcentagem de HSH naquele país que relatavam o uso de PrEP e *Chemsex* simultaneamente aumentou de 1,9% para 6,0% entre 2014 e 2017 ⁽¹⁰¹⁾. No presente estudo, 17,8% dos participantes incluídos no Projeto Demonstrativo PrEP Brasil reportaram o uso de cocaína inalatória, GHB, ketamina, metanfetamina, ecstasy ou MDMA nos 3 meses anteriores ao início do acompanhamento. Além disso, essa prática foi associada de forma independente à ocorrência de compensação de risco, sendo que os usuários dessas substâncias psicoativas tiveram um risco 1,56 vezes maior de relatar a diminuição da frequência do uso do preservativo ou o aumento do número de parcerias sexuais, depois do início da PrEP. No entanto, ainda que a prática do *Chemsex* tenha sido associada de forma independente à ocorrência de uma sífilis incidente, foi também à melhor adesão aos comprimidos da PrEP, sendo que os usuários dessas substâncias tiveram 1,97 vezes mais chances de terem os níveis máximos de antirretrovirais detectados em DBS na visita W48. Dessa forma, é possível ver que mesmo que vivam um contexto de alta vulnerabilidade ao HIV e outras IST, os participantes usuários de *Chemsex* parecem se adaptar bem à rotina da PrEP, com boa adesão aos comprimidos e, com isso, se mantendo protegidos da infecção por HIV.

IST na sua maioria não são infecções que podem ocorrer apenas uma vez em um indivíduo. Ao contrário, são comuns os relatos de pessoas que apresentam diversos episódios de IST ao longo de suas vidas. Uma das

formas para se tentar explicar esse fenômeno seria por meio de uma eventual predisposição genética individual que, por alterar sua resposta imune como hospedeiro, faria com que houvesse menor capacidade de se evitar a infecção por algum desses agentes. Existem estudos sugerindo que o perfil de receptores *Toll-like* da imunidade inata de um indivíduo poderia atuar nesse sentido, no entanto ainda é preciso compreender melhor esses receptores para se chegar a alguma conclusão sobre esta hipótese ⁽¹⁰²⁾. Outra forma de se explicar a ocorrência de reinfecções por IST seria o fator comportamental, entendendo que alguns indivíduos por terem um padrão de comportamento sexual de exposição ao risco ao longo de suas vidas, estão mais predispostos a se infectarem e reinfecarem. Essa hipótese, apesar de ser menos biológica, é bastante plausível. No estudo da epidemiologia das IST existe a teoria dos *Core Groups*, ou dos grupos centrais, que postula que há dentro de uma comunidade um grupo de indivíduos desproporcionalmente mais responsável pela manutenção da epidemia de uma IST. A definição dos *Core Groups* pode variar na literatura como sendo aqueles que apresentam IST de repetição, que têm múltiplas parcerias sexuais, ou ainda pessoas que vivem contextos de vida ou desempenham atividades que funcionam como determinantes sociais e programáticos de maior risco de ocorrência de uma IST, como por exemplo os trabalhadores do sexo ou caminhoneiros ⁽¹⁰³⁾. De acordo com a teoria, os integrantes dos *Core Groups* funcionariam como os grandes disseminadores das IST, mantendo assim a circulação desses agentes infecciosos, inclusive entre os indivíduos considerados de risco moderado e baixo, e por isso deveriam ser

um dos focos das estratégias de controle dessas epidemias. Sendo a PrEP uma potente estratégia de prevenção contra a infecção por HIV indicada para pessoas que vivem sob alto risco dessa infecção, o seguimento proposto da PrEP tem a possibilidade de acessar os *Core Groups* de uma comunidade. Como dito anteriormente, em um estudo australiano que avaliou IST em HSH usuários de PrEP demonstrou que 76% das IST incidentes durante o acompanhamento ocorreram em 25% dos participantes incluídos ⁽⁹¹⁾. IST de repetição poderiam ser então um marcador para identificação, entre os usuários de PrEP, daqueles que fazem parte dos *Core Groups* e que, portanto, necessitariam de uma abordagem especial. Como a análise realizada no trabalho atual se deteve ao acompanhamento dos participantes sob risco até a ocorrência de uma primeira IST, e não às reinfecções subsequentes, não foi possível classificar os participantes como integrantes dos *Core Groups* por meio desse critério, no entanto, foi possível demonstrar que o diagnóstico de uma IST prévia estava associado ao maior risco de uma reinfecção.

A ocorrência de compensação de risco após o início da PrEP, por mais que seja uma preocupação constante tanto para os pesquisadores da área quanto para a opinião pública, não teve até hoje sua ocorrência claramente documentada nem compreendida. Em uma metanálise publicada no final de 2020, foram avaliados todos os trabalhos sobre o tema disponíveis até março daquele ano. A conclusão é a de que a ocorrência de compensação de risco é inconsistente na literatura pois as publicações têm resultados contraditórios sobre a redução da frequência do uso de preservativo e porque a maioria dos

trabalhos reportam a redução do número médio de parcerias sexuais após o início da PrEP ⁽¹⁰⁴⁾. No estudo atual, a menor parte dos participantes incluídos no Projeto Demonstrativo PrEP Brasil (31,9%) relatou que teve alguma forma de compensação de risco. Esse trabalho não se pretendia, no entanto, investigar se a PrEP causava ou não alguma desinibição de comportamentos de maior vulnerabilidade, mas sim avaliar se isso poderia de alguma forma impactar na ocorrência de IST incidentes entre os seus usuários. De forma semelhante ao que diz a literatura recente sobre o tema ⁽⁹¹⁾, para nenhuma das IST analisadas o relato de CRA esteve associado de forma independente à maior incidência. De forma diametralmente oposta, a literatura médica sobre o tema vem discutindo de que forma a implementação da PrEP pode provocar a redução da incidência das outras IST por proporcionar o rastreamento mais amplo e frequente, e o tratamento de portadores assintomáticos dessas IST, melhorando assim a prevenção secundária, sobretudo entre integrantes dos *Core Groups*, até então menos acessados pelos serviços de saúde. Na metanálise citada acima, um dos trabalhos incluídos demonstrou que a frequência de HSH que relatavam algum rastreamento para IST nos 12 meses anterior à pesquisa na cidade de Portland, nos Estados Unidos, foi de 59,7% entre os que não estavam em PrEP e de 92,0% entre os que estavam ⁽¹⁰⁴⁾. Já em um estudo baseado em modelagem matemática, foi demonstrado que com a ampliação do rastreamento e tratamento de casos de CT e NG será possível reduzir em mais de 50% a incidência dessas IST nos Estados Unidos num período de 10 anos ⁽¹⁰⁵⁾.

Assim como o preservativo, para que a PrEP garanta uma boa proteção contra a infecção por HIV é necessário que seu usuário tenha boa adesão à estratégia. A avaliação da adesão aos comprimidos da PrEP deve ser feita continuamente durante o acompanhamento dos seus usuários para identificar aqueles que estão tendo problemas com essa questão e tentar ajudá-los a encontrar soluções. No presente estudo, ter uma boa adesão após 1 mês de PrEP foi um bom marcador diagnóstico de que o indivíduo terá também uma boa adesão tardia, após 1 ano de seguimento (Sensibilidade de 84,4%), mas a má adesão no início da PrEP não foi um bom preditor daqueles que não a terão também tardiamente (Especificidade de 38,7%). Assim, é preciso encontrar outras formas de identificação dos aderentes e dos não aderentes. A adesão excelente, como já dito anteriormente, foi encontrada de forma significativamente mais frequente em participantes que relataram a prática do *Chemsex*. Por outro lado, foi encontrada uma tendência à menor adesão aos comprimidos entre os participantes que referiram sua raça como não-brancos, porém sem significância estatística. O relato da raça branca, no presente trabalho esteve fortemente associado à escolaridade com nível superior ($p < 0,001$), o que em outros trabalhos já foi apontado como um fator associado à melhor adesão à PrEP ⁽¹⁰⁶⁾. Em nosso trabalho, no entanto, a análise multivariada não encontrou associação da adesão com a escolaridade, ficando como hipótese portanto que a tendência à pior adesão entre os não brancos se deve a outros determinantes sociais do processo saúde-doença, tais como racismo estrutural e acesso precário à saúde ⁽⁵⁾.

O presente estudo apresenta algumas limitações. A primeira delas são as inconsistências nos bancos de dados para informações clínicas de sintomas de IST, de achados de exame físico e de medicações concomitantes utilizadas, o que dificultou a caracterização dos casos sintomáticos de IST. A segunda, foi o rastreamento de infecções por CT e NG apenas no sítio anorretal e anualmente. A terceira, foram as amostras faltantes para realização das análises laboratoriais para HSV-2. A quarta foram os dados faltantes para algumas variáveis, como o formulário aplicado na saída do estudo para avaliar a ocorrência de compensação de risco, apesar de nesse caso não termos encontrado diferenças significativas nas características sociodemográficas entre os respondentes e os não respondentes do questionário. E a quinta foi a ausência, ainda que pouco frequente, da confirmação das soroconversões para Anti-HCV por PCR.

Ainda que alguns usuários de PrEP, durante o seu acompanhamento, se infectem com múltiplas IST, eles terão a oportunidade de tratá-las rapidamente. Para os indivíduos altamente vulneráveis, a PrEP é a melhor, e muitas vezes a única maneira de se manterem livres da infecção por HIV. Mas, como discutido no presente trabalho, é possível aprimorar o acompanhamento oferecido a essas pessoas e torná-lo ainda mais efetivo no controle do HIV e das demais IST.

6 CONCLUSÕES

O presente estudo, portanto, sugere que a disponibilização da PrEP é uma oportunidade de manter o acompanhamento longitudinal de uma população normalmente de difícil acesso e de fundamental importância nas estratégias de controle das epidemias de IST, devido às suas elevadas taxas de incidência dessas infecções. Entre os usuários de PrEP, aqueles que relatam ser trabalhadores do sexo, realizar a prática do *Chemsex* e que têm o antecedente pessoal de uma IST bacteriana, se beneficiarão de receber atenção especial no que diz respeito ao rastreamento periódico de IST, por exemplo com o aumento da frequência das testagens, e serem priorizados na implementação das novas tecnologias de controle dessas infecções, como no caso das profilaxias para IST bacterianas com antimicrobianos. É preciso também atentar à ocorrência de compensação de risco, principalmente entre usuários de *Chemsex*, e valorizar a abordagem do aconselhamento especializado de redução de riscos, já previsto pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de PrEP do Ministério da Saúde, para buscar formas de conscientizá-los sobre a ocorrência desse fenômeno, e não para repreendê-los por isso. Da mesma forma, a avaliação contínua da adesão à PrEP durante o seguimento dos seus usuários é fundamental, buscando entender se existem fatores que possam interferir nela, sobretudo entre os usuários não-brancos.

7 ANEXOS

Anexo A - Termo de consentimento livre e esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
 Demonstrativo PrEP Brasil
 Versão 2.1 de 12-Nov-2013, modificado para HCFMUSP em 25Abr2014, em 13Jun2014 e em 12 de setembro de 2014

1 de 13

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DO PARTICIPANTE

Nome:

Documento de Identidade: Sexo: M [] F []

Data de Nascimento:/...../.....

Endereço: Nº Apto

Bairro: CEP:

Cidade: Estado: País:

Telefones: /

DADOS SOBRE A PESQUISA

Título: Implementação da profilaxia Pré-Exposição (PrEP) ao HIV: Um Projeto Demonstrativo

Protocolo Versão: 2.0 de 05 de setembro de 2013

Avaliação do risco da pesquisa: Risco Baixo

Duração da Pesquisa: 25 meses

Local da Pesquisa	Investigador Principal		Telefone
Centro de Pesquisa Clínica do Instituto Central HCFMUSP CPC-ICHCFMUSP	Esper Georges Kallás CRM/SP 67.395	Professor Associado da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia	(11) 2661-7845 (11) 2661-7846

Este termo de consentimento livre e esclarecido pode conter palavras que você não compreenda. Por favor, peça ao médico ou a outra pessoa da equipe do estudo para explicar o que significa qualquer palavra ou informação que você não entenda. Antes de assinar, você pode levar para casa uma cópia deste documento para pensar a respeito ou conversar com sua família ou amigos antes de tomar sua decisão.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do Participante: _____

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Demonstrativo PrEP Brasil
Versão 2.1 de 12-Nov-2013, modificado para HCFMUSP em 25Abr2014, em 13Jun2014 e em 12 de setembro de 2014

Este documento contém informações sobre uma pesquisa para a qual você está sendo convidado a participar.

Após receber explicações sobre estes procedimentos e suas perguntas terem sido respondidas você poderá decidir se deseja participar ou não. Se você decidir participar dessa pesquisa será solicitado que você assine duas vias desse termo de consentimento e rubrique todas as páginas, ou coloque suas digitais em frente a uma testemunha. Uma via desse documento será entregue a você.

Você está sendo convidado a participar desse estudo por ser um homem, travesti ou mulher transexual que faz sexo com homens, com risco de adquirir o HIV.

O Dr. Esper G. Kallás é o pesquisador responsável da equipe que conduz este estudo no Centro de Pesquisas Clínicas do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (CPC-ICHCFMUSP)

Por favor, mantenha sempre em mente que:

- Sua participação nesse estudo é completamente voluntária.
- Você pode decidir não participar ou desistir de sua participação a qualquer momento sem que isso afete qualquer direito seu.
- PrEP ainda não é oferecida como política nacional de saúde pública. A única forma de prevenção com medicamentos disponível no Brasil é a profilaxia pós-exposição, também conhecida como PEP.
- Este projeto faz parte de um esforço em avaliar novas medidas de prevenção contra a transmissão do HIV por via sexual. Seus resultados vão se tornar públicos logo que disponíveis, inclusive ao Departamento Nacional de DST/Aids do Ministério da Saúde.
- Caso o resultado do presente estudo mostre que a PrEP é efetiva em nosso meio, procuraremos mantê-la na dependência de apreciação pelo Departamento Nacional de DST/Aids, cuja discussão já se encontra em tramitação.

POR QUE ESSE ESTUDO ESTÁ SENDO REALIZADO?

PrEP significa profilaxia pré-exposição, um método de prevenção do HIV que envolve o uso diário de medicamentos antirretrovirais por pessoas não infectadas para tentar ajudar na prevenção da infecção pelo HIV. Estudos realizados com homens que fazem sexo com homens (HSH) e mulheres transexuais mostraram que pessoas que receberam PrEP tinham menor probabilidade de se infectar com o HIV do que aqueles que não a receberam. O objetivo principal deste Projeto Demonstrativo de PrEP é estudar o uso da PrEP em três centros de pesquisa brasileiros. Iremos observar se HSH, travestis e mulheres transexuais estão interessados em usar PrEP e, em caso afirmativo, por quanto tempo e com qual frequência eles tomam o medicamento, como estes fatores se relacionam com características sócio-demográficas (como idade, raça e escolaridade). Também iremos avaliar as razões que levam à interrupção da PrEP e mensurar comportamentos sexuais dos participantes do projeto demonstrativo.

O medicamento é uma combinação de dois medicamentos, a emtricitabina (FTC) e o tenofovir disproxil fumarato (TDF), cujo nome comercial é Truvada®.

QUANTAS PESSOAS PARTICIPARÃO DESTE ESTUDO?

Cerca de 500 pessoas em 3 centros de pesquisa no Rio de Janeiro e São Paulo.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do Participante: _____

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Demonstrativo PrEP Brasil
Versão 2.1 de 12-Nov-2013, modificado para HCFMUSP em 25Abr2014, em 13Jun2014 e em 12 de setembro de 2014

O QUE IRÁ ACONTECER SE EU DECIDIR PARTICIPAR DESTE ESTUDO?

Caso decida participar deste estudo, você receberá o medicamento Truvada® por até 48 semanas. Truvada® é um medicamento de uso oral e deve ser tomado diariamente um comprimido por dia. Dependendo de quando a PrEP for iniciada e interrompida, você poderá ter até 7 consultas clínicas e até 7 atendimentos de farmácia ao longo do estudo. Todas as consultas serão realizadas no CPC-ICHCFMUSP e os procedimentos que serão realizados em cada uma delas estão descritos a seguir.

Visita de triagem (Hoje)

Hoje, você deverá realizar os seguintes procedimentos e testes, antes de iniciar a parte principal do estudo:

- Leitura e assinatura deste termo de consentimento, que fornece todas as informações pertinentes a sua participação neste estudo.
- Consulta de aconselhamento em DST/AIDS e específica da PrEP. Em todas as visitas serão oferecidos preservativos e incentivado o seu uso para prevenção de DST/AIDS.
- Consulta clínica com um médico do estudo, onde serão feitas perguntas sobre seu histórico médico, práticas sexuais, sintomas atuais e exame físico.
- Questionário auto preenchido em papel para avaliação de abuso de álcool e drogas, depressão, comportamento sexual compulsivo e qualidade de vida.
- Coleta de urina para avaliação da saúde dos seus rins. Caso seu teste de urina detecte a presença de leucócitos, parte da sua urina será armazenada para realização posterior de teste para detecção de gonorreia e clamídia por métodos de biologia molecular. Quando estes resultados forem disponíveis e caso tenha sido detectado alguma dessas infecções, você será contatado para avaliação clínica e tratamento.
- Coleta de sangue: Será coletada uma amostra de aproximadamente 30ml de sangue (2 colheres de sopa) através da inserção de uma agulha em uma veia do seu braço, para a realização dos seguintes testes:
 - Teste de HIV: Você realizará testes rápidos recomendados pelo Ministério da Saúde para diagnóstico da infecção pelo HIV. O resultado é disponibilizado em torno de 30 minutos. Se o seu resultado for positivo (reagente), você não poderá participar do estudo. Você será orientado a realizar testes confirmatórios e será encaminhado para tratamento.
 - Pool de carga viral: Esse teste será realizado em todas as visitas do estudo e tem o objetivo de diagnosticar precocemente o HIV, mesmo no período da infecção conhecido como “janela imunológica”, quando os testes de HIV podem apresentar resultado não reagente (falso negativo). O resultado deste teste será disponibilizado em até 7 dias e por essa razão você poderá ser contatado a retornar ao centro de pesquisa antes da próxima visita prevista do estudo, no caso do teste detectar a presença do vírus no seu sangue. Se a sua carga viral for detectável, você não poderá participar do estudo e será encaminhado para tratamento da infecção pelo HIV.
 - Creatinina: Este exame ajuda a avaliar a saúde dos seus rins.
 - Sorologias de Sífilis, Hepatite B, Hepatite C e Herpes Vírus tipo 2: Se o resultado do seu exame de Hepatite B (HBsAg) for positivo (reagente), isso significa que você tem Hepatite B crônica e não poderá participar do estudo, sendo encaminhado para acompanhamento adequado desta infecção. Se o seu exame de hepatite B (HBsAg) for

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do Participante: _____

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Demonstrativo PrEP Brasil
Versão 2.1 de 12-Nov-2013, modificado para HCFMUSP em 25Abr2014, em 13Jun2014 e em 12 de setembro de 2014

negativo (não reagente), será oferecida vacinação contra esta infecção, caso você ainda não tenha sido vacinado. Apresentar exames positivos (reagentes) para sífilis, hepatite C ou Herpes Vírus Tipo 2 não impedem sua participação no estudo e você será orientado sobre acompanhamento e tratamento adequado de cada uma destas infecções.

Visita de Inclusão (no prazo de até 45 dias após a triagem)

Será realizada em até 45 dias após a visita de triagem, conforme os resultados dos exames. Nesta visita estão previstos os seguintes procedimentos:

- Consulta de aconselhamento em DST/AIDS e específica da PrEP e oferecimento de preservativos conforme descrito anteriormente.
- Questionário auto preenchido em computador (CASI) com perguntas sobre práticas e parceiros sexuais e informações sobre HIV e PrEP.
- Consulta clínica com um médico do estudo, onde serão feitas perguntas sobre seu histórico médico, práticas sexuais, sintomas atuais e exame físico.
- Coleta de urina para avaliação da saúde dos seus rins. Parte da urina poderá ser armazenada para testes de identificação de gonorreia e clamídia, conforme descrito anteriormente.
- Coleta de Sangue para realização dos seguintes testes já descritos anteriormente: Teste de HIV, Pool de Carga Viral e Creatinina.
- Coleta de material da região do ânus para diagnóstico de gonorreia e clamídia: Pediremos para você passar um tipo de cotonete na região do seu ânus com objetivo de diagnosticar se você tem alguma dessas infecções. A presença dessas infecções não impede sua participação no estudo e você será orientado sobre o tratamento adequado e de como seus parceiros sexuais deverão ser encaminhados para diagnóstico.
- Recebimento da medicação do estudo: Caso não seja identificado nenhuma contra indicação para o uso da PrEP, você será encaminhado para a farmácia, onde responderá a perguntas específicas de adesão ao tratamento e receberá um frasco do medicamento Truvada® contendo 30 comprimidos.

Visita na 4ª Semana (após a inclusão): Pediremos que retorne ao Centro de Pesquisas Clínicas HCFMUSP 4 semanas após a sua visita de inclusão para receber um novo suprimento de Truvada®. As seguintes atividades serão realizadas nesta visita:

- Histórico clínico e **exame** físico: Você irá falar com um membro da equipe de estudo, que irá lhe avaliar quanto a presença de quaisquer efeitos colaterais da PrEP, e realizar um exame físico, caso você esteja apresentando algum sintoma ou caso seu histórico indique a necessidade de um exame.
- Teste de HIV: Você irá fazer testes para saber se tem HIV. Os testes são os recomendados pelo Ministério da Saúde para diagnóstico da infecção pelo HIV. Se o resultado for positivo você será instruído a interromper o uso da PrEP. Você será encaminhado à equipe clínica para aconselhamento e encaminhamento. Também poderá ser solicitada uma amostra adicional de sangue para realização

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do Participante: _____

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Demonstrativo PrEP Brasil
Versão 2.1 de 12-Nov-2013, modificado para HCFMUSP em 25Abr2014, em 13Jun2014 e em 12 de setembro de 2014

de testes confirmatórios. Além de carga viral e genótipo do HIV. Estes testes irão nos informar sobre a quantidade de vírus no seu sangue e se este vírus é resistente a algum medicamento contra o HIV.

- Verificação da Adesão: Você irá conversar com um membro da equipe de estudo, que irá lhe perguntar sobre a existência de qualquer dificuldade para tomar a PrEP. Você irá devolver o frasco de comprimidos que recebeu na primeira visita ao membro da equipe, contendo quaisquer comprimidos restantes.

- Recebimento da Medicação: Ao final da visita, você receberá dois frascos contendo 30 comprimidos cada frasco (medicamento necessário para 60 dias).

- Aconselhamento: Você receberá um breve aconselhamento e informações sobre a prevenção do HIV e adesão aos medicamentos. Nós lhe forneceremos preservativos e seu uso será incentivado durante toda a sua participação no estudo para evitar a infecção pelo HIV e outras DSTs.

Visitas de Acompanhamento a cada 12 Semanas (Semanas 12, 24 e 36):

Nestas visitas os seguintes procedimentos serão realizados:

- Consulta de aconselhamento em DST/AIDS e específica da PrEP e oferecimento de preservativos conforme descrito anteriormente.
- Questionário auto preenchido em computador (CASI) com perguntas sobre práticas e parceiros sexuais e informações sobre HIV e PrEP.
- Consulta clínica com um médico do estudo, onde serão feitas perguntas sobre sintomas atuais e exame físico.
- Coleta de urina para avaliação da saúde dos seus rins. Parte da urina poderá ser armazenada para testes de identificação de gonorreia e clamídia, conforme descrito anteriormente.
- Coleta de Sangue para realização dos seguintes testes já descritos anteriormente: Teste de HIV, Pool de Carga Viral e Creatinina.
- Recebimento da medicação do estudo: Caso não seja identificado nenhuma contra indicação para o uso da PrEP, você será encaminhado para a farmácia, onde responderá a perguntas específicas de adesão ao tratamento e receberá 3 (três) frascos do medicamento Truvada ® contendo 30 comprimidos em cada frasco.

Visita Final do Estudo (Semana 48)

Está será a visita final do estudo e a PrEP não será mais dispensada a partir desta visita.

Nesta visita os seguintes procedimentos serão realizados:

- Consulta de aconselhamento em DST/AIDS e específica da PrEP e oferecimento de preservativos conforme descrito anteriormente.
- Questionário auto preenchido em computador (CASI) com perguntas sobre práticas e parceiros sexuais e informações sobre HIV e PrEP.
- Consulta clínica com um médico do estudo, onde serão feitas perguntas sobre sintomas atuais e exame físico.
- Coleta de urina para avaliação da saúde dos seus rins. Parte da urina poderá ser armazenada para testes de identificação de gonorreia e clamídia, conforme descrito anteriormente.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do Participante: _____

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
 Demonstrativo PrEP Brasil
 Versão 2.1 de 12-Nov-2013, modificado para HCFMUSP em 25Abr2014, em 13Jun2014 e em 12 de setembro de 2014

- Coleta de Sangue para realização dos seguintes testes já descritos anteriormente: Teste de HIV, Pool de Carga Viral, Creatinina e para Sífilis.
- Sorologias, Hepatite C e Herpes Vírus tipo 2: Estes exames serão coletados nesta visita apenas se você apresentou resultado negativo (não reagente) para eles, na visita de triagem. Se você apresentar algum resultado positivo (reagente) para qualquer uma dessas infecções, você será orientado sobre acompanhamento e tratamento adequado de cada uma delas.
- Sorologia para Hepatite B: Nesta visita será realizado anti-HBs, anti-HBc total, anti-HBc IgM e HBsAg. Caso seja identificado que você não tenha imunidade para esta doença, será iniciada a vacinação. Caso você seja diagnosticado para esta doença, será encaminhado para tratamento em serviço especializado.
- Coleta de material da região do ânus para diagnóstico de gonorreia e clamídia: Pediremos para você passar um tipo de cotonete na região do seu ânus com objetivo de diagnosticar se você tem alguma dessas infecções. A presença dessas infecções não impede sua participação no estudo e você será orientado sobre o tratamento adequado e de como seus parceiros sexuais deverão ser encaminhados para diagnóstico.

Interrompendo a PrEP: A PrEP será interrompida sob qualquer das seguintes circunstâncias:

- Você completou 48 semanas de acompanhamento em uso da medicação de PrEP.
- Você se tornou infectado pelo HIV.
- Você irá deixar a área onde reside, ou não estará disponível para continuar com o acompanhamento.
- Determinamos que você estava apresentando um efeito colateral da PrEP que torna a continuação do medicamento perigosa para você.
- Você optou voluntariamente por se retirar do estudo.
- Um investigador do estudo acredita que é de seu interesse interromper o tratamento ou você não estava seguindo as regras do estudo.

Além de quaisquer atividades de estudo já programadas (consulta de aconselhamento e clínica, coleta de sangue e urina, questionário e tipo CASI). Uma entrevista de interrupção da PrEP será realizada quando você parar de tomar a PrEP. Serão solicitadas informações sobre sintomas e a sua razão para parar o tratamento. Poderão também ser solicitadas informações sobre a frequência com a qual você tomou a medicação, seus comportamentos de risco e sentimentos com relação a tomar a PrEP. A entrevista será concluída em menos de 20 minutos.

Caso você pare de tomar a PrEP antes de completar 48 semanas de acompanhamento, lhe será oferecida a oportunidade de permanecer no estudo.

Visita Pós-Interrupção:

Esta é uma visita que ocorrerá 4 semanas após a interrupção da medicação do estudo. Esta visita tem por objetivo avaliar o status de HIV e, se for o caso, rever questões relacionadas a efeitos colaterais.

Os seguintes procedimentos de estudo serão realizados nesta visita:

- Consulta de aconselhamento em DST/AIDS e específica da PrEP e oferecimento de preservativos conforme descrito anteriormente.
- Consulta clínica com um médico do estudo, onde serão feitas perguntas sobre sintomas atuais e exame físico.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do Participante: _____

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Demonstrativo PrEP Brasil
Versão 2.1 de 12-Nov-2013, modificado para HCFMUSP em 25Abr2014, em 13Jun2014 e em 12 de setembro de 2014

- Coleta de Sangue para realização dos seguintes testes já descritos anteriormente: Teste de HIV e Pool de Carga Viral.

E SE MEU TESTE DE HIV FOR POSITIVO?

Se você tiver resultado positivo (reagente) no teste de HIV realizado a qualquer momento, desde a consulta de triagem até a última consulta do estudo, você não poderá receber a PrEP. Além do aconselhamento e dos exames confirmatórios já explicados, você será encaminhado para tratar a infecção pelo HIV no HCFMUSP, ou em outro serviço de saúde se for mais conveniente para você.

POR QUANTO TEMPO FICAREI NO ESTUDO?

Você receberá PrEP por 48 semanas e a participação no estudo terá uma duração de até 52 semanas. Cada visita deverá levar de 1 a 2 horas.

E DEPOIS QUE MINHA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO TERMINAR?

Após os 12 meses de uso do medicamento do estudo, caso a PrEP se mostre efetiva, procuraremos mantê-la na dependência de apreciação pelo Departamento Nacional de DST/Aids, cuja discussão já se encontra em tramitação. No final do estudo você também receberá orientações e aconselhamento sobre outras formas de evitar a infecção pelo HIV e outras DST que não incluem o uso de PrEP.

POSSO PARAR DE PARTICIPAR NO ESTUDO?

Sim. Você pode decidir parar a qualquer momento. Comunique a equipe de estudo caso esteja considerando parar ou tenha decidido parar. Ele ou ela irá orientá-lo sobre como encerrar a sua participação de forma segura.

É importante informar o médico do estudo caso esteja pensando em parar o medicamento para que ele possa avaliar os riscos dos medicamentos da PrEP e discutir alternativas de cuidados de acompanhamento e testes que lhe poderiam ser mais úteis.

O médico do estudo poderá interromper a sua participação neste estudo a qualquer momento caso ele acredite que seja de seu melhor interesse, caso você não siga as regras do estudo, ou caso o estudo seja interrompido.

QUAIS EFEITOS COLATERAIS OU RISCOS POSSO ESPERAR PELA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO?

Você poderá apresentar efeitos colaterais enquanto estiver participando do estudo, alguns dos quais estão listados abaixo. Por favor, note que estas listas não incluem todos os efeitos colaterais já observados com o uso destes medicamentos. Estas listas incluem os efeitos colaterais mais graves ou comuns com uma possível ou conhecida relação com os medicamentos. Todos os participantes do estudo serão cuidadosamente monitorados para quaisquer efeitos colaterais. Os efeitos colaterais podem ser leves ou muito graves. Muitos efeitos colaterais cessam assim que o Truvada® é suspenso. Você deve conversar com o seu médico de estudo sobre qualquer efeito colateral que você venha a apresentar enquanto estiver participando do estudo.

O Truvada® não foi aprovado no Brasil para a prevenção de infecção pelo HIV. No entanto, os efeitos adversos que podem ocorrer em pessoas que recebem Truvada® como PrEP são bem conhecidos porque o medicamento tem sido usado por muitas pessoas, em combinação com outras drogas, para o tratamento da infecção pelo HIV. O medicamento também já foi utilizado em pessoas negativas para HIV na forma de profilaxia pós-exposição (PEP) e em vários estudos de PrEP.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do Participante: _____

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Demonstrativo PrEP Brasil
Versão 2.1 de 12-Nov-2013, modificado para HCFMUSP em 25Abr2014, em 13Jun2014 e em 12 de setembro de 2014

Os seguintes efeitos colaterais têm sido associados ao uso de Truvada®:

- Intolerância gastrointestinal (como náusea, dor abdominal, diarreia ou vômito)
- Flatulência (gases)
- Dor de cabeça
- Erupções cutâneas
- Tontura, cansaço, dificuldade para dormir

Efeitos colaterais raros, porém graves, incluem:

- Agravamento ou surgimento de lesões nos rins, ou insuficiência renal
- Dores e alterações ósseas, tais como adelgaçamento e amolecimento, que podem aumentar o risco de fraturas
- Reação alérgica
- O uso de combinações de potentes medicamentos antirretrovirais pode estar associado a uma deposição e perda anormal de gordura corporal. Algumas das mudanças corporais incluem:
 - Aumento de gordura ao redor da cintura e barriga
 - Aumento de gordura na parte de trás do pescoço
 - Afinamento do rosto, pernas e braços
 - Aumento das mamas
- Acidose láctica e hepatomegalia grave (aumento do fígado) com esteatose (fígado gorduroso), podendo resultar em insuficiência hepática, além de outras complicações e morte, têm sido relatadas com o uso de antirretrovirais análogos de nucleosídeos, sozinhos ou combinados. Complicações hepáticas e morte têm sido mais frequentemente observadas em mulheres utilizando esses medicamentos. Alguns sintomas inespecíficos que podem indicar acidose láctica incluem: perda de peso inexplicada, desconforto no estômago, náuseas, vômitos, fadiga, fraqueza e falta de ar.
- Se você tiver hepatite B e parar de tomar Truvada® repentinamente, poderá ocorrer reagudização ou agravamento da hepatite.
- **Riscos desconhecidos:** O uso de PrEP pode gerar efeitos colaterais ainda desconhecidos. Os pesquisadores irão lhe informar se souberem de qualquer coisa que possa lhe fazer mudar de ideia quanto a participação no estudo.
- **Infecção por HIV e resistência a medicamentos:** Existe o risco de que, caso ocorra infecção pelo HIV durante o período de estudo, o vírus se torne resistente a um ou ambos os medicamentos que constituem o Truvada® (tenofovir e emtricitabina), ou ainda a lamivudina (um medicamento similar a emtricitabina). A resistência poderia limitar as suas opções para o tratamento do HIV. Testes de resistência serão oferecidos, e você poderá discutir as opções de tratamento com um médico do estudo.
- **Riscos da coleta de sangue (punção venosa):** A coleta de sangue pode causar desconforto temporário devido a picada da agulha, hematomas e infecção.
- **Riscos do teste de HIV:** O teste para HIV pode causar ansiedade independente do resultado dos testes. Um teste positivo indica que você foi infectado pelo vírus HIV. Receber resultados positivos pode causar muito aborrecimento. Se o seu teste for negativo, ainda existe a possibilidade de que você possa estar infectado e venha a apresentar um teste positivo no futuro. Além disso, é sempre possível que os resultados dos testes possam estar errados.
- **Riscos da entrevista/aconselhamento:** Alguns dos assuntos abordados nas entrevistas e discutidos durante o aconselhamento são muito pessoais e você poderá se sentir desconfortável ao falar sobre eles. Você não é obrigado a responder a qualquer pergunta que não deseje responder. Você poderá interromper uma entrevista ou sessão de aconselhamento a qualquer momento.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do Participante: _____

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Demonstrativo PrEP Brasil
Versão 2.1 de 12-Nov-2013, modificado para HCFMUSP em 25Abr2014, em 13Jun2014 e em 12 de setembro de 2014

- **Danos sociais:** A participação no projeto demonstrativo de PrEP pode levar a danos sociais, incluindo a perda de privacidade, estigmatização, interferência com emprego remunerado, e coerção. Caso você se depare com qualquer um destes problemas durante o período de estudo, por favor, contate um membro da equipe do estudo.
- Você tem direito a indenização por danos de participação no estudo de acordo com as normas brasileiras vigentes.
- Para mais informações sobre riscos e efeitos colaterais, pergunte ao seu médico de estudo.

EXISTEM BENEFÍCIOS DE PARTICIPAR DO ESTUDO?

A participação neste estudo pode ou não beneficiar a sua saúde. Você irá receber testes que irão informá-lo sobre seu status de HIV e você poderá aprender mais sobre seus fatores de risco para infecção por HIV/DST. Você receberá Truvada[®] para profilaxia pré-exposição diária, sem custo, por até 48 semanas. A vacinação contra hepatite B será oferecida a menos que você já tenha sido imunizado ou infectado pelo vírus da hepatite B. O aconselhamento sobre redução de risco e os preservativos que forneceremos poderão ajudá-lo a se proteger contra a infecção pelo HIV e outras DSTs. Se você tiver sífilis, herpes, gonorréia ou clamídia receberá orientações e tratamento para essas DSTs.

QUAIS AS MINHAS ALTERNATIVAS, CASO NÃO QUEIRA PARTICIPAR DESTA ESTUDO?

Você pode ter acesso ao teste HIV pelo sistema público de saúde com aconselhamento e pode receber preservativos, por exemplo, num centro de testagem e aconselhamento. Você pode realizar a consulta médica, hoje. A sua potencial participação em outros estudos no futuro não será afetada.

A MINHA INFORMAÇÃO MÉDICA SERÁ MANTIDA EM SIGILO?

Faremos o possível para garantir que as informações pessoais em seu prontuário médico sejam mantidas em sigilo. No entanto, não podemos garantir total privacidade. As suas informações pessoais poderão ser fornecidas caso seja exigido por lei. Todas as outras informações coletadas como parte deste estudo estarão presentes apenas em seu registro de estudo e não incluirão o seu nome ou outras informações de identificação. Todos os registros do estudo serão armazenados em um local trancado ou sob a proteção de senha em computadores de estudo. Apenas a equipe de estudo terá acesso ao seu registro de estudo. Caso as informações deste estudo sejam publicadas ou apresentadas em reuniões científicas, o seu nome e outras informações pessoais não serão usados.

As organizações que poderão visualizar informações de seus registros médicos por motivo de pesquisa, garantia de qualidade e análise de dados, incluem:

- Equipe de estudo, monitores e outros pesquisadores participantes
- Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMUSP (CAPPesq)
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

QUAIS SÃO OS CUSTOS DE PARTICIPAR NESTE ESTUDO?

Participar do estudo não lhe custará nada. Você receberá o reembolso correspondente ao transporte público municipal que você utilizou no deslocamento até o centro de pesquisa para comparecer às visitas do estudo.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do Participante: _____

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
 Demonstrativo PrEP Brasil
 Versão 2.1 de 12-Nov-2013, modificado para HCFMUSP em 25Abr2014, em 13Jun2014 e em 12 de setembro de 2014

O QUE ACONTECE SE EU SOFRER ALGUM DANO POR TER PARTICIPADO DESTE ESTUDO?

Se você se sentir prejudicado por participar deste estudo, será oferecido suporte no HCFMUSP. É importante que você converse com os membros da equipe da pesquisa se você sentir que foi prejudicado pela participação neste estudo.

Se os médicos da pesquisa determinarem que o prejuízo foi em consequência de sua participação no estudo, o centro da pesquisa se responsabilizará pelos cuidados médicos que forem necessários. Se você necessitar de cuidados médicos que o HCFMUSP não possa oferecer, o médico do estudo encaminhará você para um hospital apropriado, sem custos para você, capaz de oferecer o tratamento médico para seu problema. Você poderá comunicar o médico pessoalmente ou ligar para (11) 2661-7845 ou 2661-7846.

QUAIS OS MEUS DIREITOS CASO EU PARTICIPE DESTE ESTUDO?

A participação neste estudo é escolha sua. Você pode optar por participar ou não do estudo. Se você decidir participar deste estudo, você poderá sair do estudo a qualquer momento. Independente da decisão que tomar, não haverá penalidade a você e você não perderá nenhum dos seus benefícios normais.

Nós lhe informaremos sobre novas informações ou alterações no estudo que poderiam afetar a sua saúde ou a sua vontade de continuar no estudo.

No caso de lesão resultante deste estudo, você não perderá nenhum dos seus direitos legais ao assinar este formulário.

QUEM PODE RESPONDER ÀS MINHAS PERGUNTAS SOBRE O ESTUDO?

A qualquer momento, se você tiver alguma preocupação ou dúvidas sobre a pesquisa, poderá entrar em contato com o responsável pelo estudo no centro de pesquisa:

Centro de Pesquisa Clínica do Instituto Central HCFMUSP

Endereço:

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 4º andar, Bloco 15 - Prédio dos Ambulatórios (PAMB)
 CEP 05403-000 São Paulo – SP

Médico Responsável: Dr. Esper Kallás

Telefones: Horário Comercial (11) 2661- 7845 e 2661- 7846 / Emergência 24h (11) _____

Se você tiver alguma dúvida ou consideração sobre a ética da pesquisa entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa:

CAPPESq – Comissão de Ética de Análise para Projetos de Pesquisa - HCFMUSP

Endereço:

Prédio da Administração — Diretoria Clínica Rua Ovídio Pires de Campos 225, 5º andar Cerqueira César.
 CEP: 05403-010 São Paulo – SP – Telefone: (11)2661-6442 ramal 16, 17,18 ou 20 – Fax: (11)2661-6442 ramal 26 – e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do Participante: _____

CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO NO SUB-ESTUDO DE MENSAGENS INTERATIVAS PARA APOIO AO USO DE COMPRIMIDOS ENTRE USUÁRIOS DE PREP

Será oferecido para todos os voluntários na vista de triagem participação no sub-estudo de mensagens interativas para apoio ao uso de comprimidos entre usuários de PrEP. Se você desejar participar, preencherá um breve questionário em papel sobre o uso do telefone celular e hábitos de envio de mensagens de texto. Na visita de inclusão será realizado um sorteio para um dos dois grupos do sub-estudo: Grupo A e Grupo B. Se você for sorteado para o grupo A receberá mensagens de texto semanais de apoio ao longo do estudo e, se for para o grupo B não receberá as mensagens. Se você ficar no grupo A será informado sobre o cronograma das mensagens, ou seja, o dia e a hora que as mensagens serão recebidas. Você receberá semanalmente um SMS com uma pergunta sobre como você está se sentindo. Se você indicar que “está bem”, através de uma resposta pré-definida “SIM”, nenhuma conduta adicional será realizada. Se você indicar que “não está bem” através da resposta pré-definida “NÃO”, você será contatado pela equipe do estudo dentro um período de até 48 horas (horário normal de funcionamento do centro) para que se possa ajudar e resolver a questão de adesão ou qualquer outra questão que exija apoio. Para todas as chamadas ou visitas que ocorrerem em resposta ao procedimento de mensagens, a equipe do estudo registrará a natureza do problema e a resposta de apoio da equipe. Estima-se que as ligações de apoio durem aproximadamente 15-20 minutos.

Semanalmente será enviada uma mensagem no período da manhã. Se não houver resposta, a mensagem será reenviada no período da noite do mesmo dia. Se não houver resposta em até 24h, uma nova mensagem será enviada na semana seguinte, obedecendo ao esquema descrito anteriormente. Se após 3 semanas consecutivas, você não responder as mensagens enviadas, você será contatado pela equipe do estudo por telefone para determinar a razão de não retornar as mensagens de texto.

Na visita final do estudo, na semana 48, se você for do grupo A será convidado a preencher outro curto questionário em papel para avaliar sua experiência com o programa de mensagens interativas. Se você decidir sair do estudo precocemente, ou a PrEP for definitivamente descontinuada, esse questionário será aplicado na visita de saída.

Para ser oferecido este sub-estudo precisamos saber de seu interesse em participar. Por favor, assinala SIM ou NÃO, de acordo com a opção que melhor expressar sua decisão.

A qualquer momento você poderá entrar em contato com a equipe do estudo e pedir que as mensagens de texto deixem de ser enviadas.

Independentemente do que você decidir, isso não afetará seu atendimento ou sua participação nesse estudo.

É importante ressaltar que você não terá nenhum gasto adicional se optar por participar do sub-estudo. As mensagens serão enviadas gratuitamente ao seu celular e as respostas são pré-pagas pelo estudo.

Você deseja participar do processo de triagem para o sub-estudo de mensagens interativas para apoio ao uso de comprimidos entre usuários de PrEP e caso seja sorteado para o grupo A do estudo

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do Participante: _____

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Demonstrativo PrEP Brasil
Versão 2.1 de 12-Nov-2013, modificado para HCFMUSP em 25Abr2014, em 13Jun2014 e em 12 de setembro de 2014

aceita receber mensagens de texto para o número de celular que você autorizar durante o processo de triagem do estudo?

SIM	NÃO
-----	-----

ARMAZENAMENTO DE AMOSTRAS DE SANGUE NÃO UTILIZADAS

Durante o estudo teremos que fazer exames laboratoriais para monitorar seu estado de saúde. Se você concordar, uma amostra adicional de 15 a 25 mL de sangue será coletada conforme a visita do estudo e ficará guardada no Laboratório de Investigação Médica 60 (LIM 60). Estas amostras armazenadas são suas, mas ficarão guardadas sob a responsabilidade da instituição e sob a responsabilidade do Dr. Esper G. Kallás, no LIM-60 da Faculdade de Medicina da USP.

O tempo de armazenamento destas amostras estará de acordo com o tempo da pesquisa, sendo que o prazo máximo é de 10 anos.

Nós poderemos usar as amostras armazenadas para saber a quantidade de medicamentos do estudo no seu sangue, para saber mais sobre a infecção pelo HIV ou outras doenças, ou para validar testes diagnósticos. Nós poderemos usar suas amostras para entender melhor como o uso de PrEP pode afetar infecções e a resposta do organismo à infecções. Nós poderemos realizar análises de genes (unidade física básica passada de pais para filhos) que estão envolvidos com o aparecimento de doenças e o processamento de medicamentos. Entretanto, estas amostras armazenadas só poderão ser utilizadas em novas pesquisas mediante aprovação prévia pela CAPPesq e pela CONEP quando for o caso.

Os avanços médicos baseados em pesquisas futuras poderão beneficiar a você ou a outras pessoas no futuro. Você não será informado sobre os resultados das pesquisas futuras que usarão seu sangue, pois os resultados deste tipo de pesquisa geralmente não são úteis para decisões sobre a sua saúde. No entanto, você poderá ser contatado se algum destes resultados tiver algum impacto para a sua saúde. Seu sangue não será vendido nem usado para a produção comercial de produtos derivados. Nenhum tipo de pesquisa será feita com as amostras armazenadas de seu sangue sem que haja revisão e autorização por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Novas pesquisas com as amostras armazenadas serão feitas após consentimento do participante, e autorizadas pelo CEP.

CONSENTIMENTO PARA CONTATOS FUTUROS

Você pode querer ser contatado para decidir sobre sua participação em estudos adicionais, no futuro. Para isso, nós precisamos da sua permissão, assim, por favor, leia a declaração abaixo cuidadosamente e assinale SIM ou NÃO, de acordo com a opção que melhor expressar sua decisão. Independentemente do que você decidir, isso não afetará seu atendimento ou sua participação nesse estudo.

“Um membro da equipe pode me contatar no futuro para perguntar se eu quero participar em outro estudo”.

SIM	NÃO
-----	-----

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do Participante: _____

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Demonstrativo PrEP Brasil
Versão 2.1 de 12-Nov-2013, modificado para HCFMUSP em 25Abr2014, em 13Jun2014 e em 12 de setembro de 2014

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Acredito ter sido suficientemente informado (a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim sobre o estudo “Implementação da profilaxia Pré-Exposição (PrEP) ao HIV: Um Projeto Demonstrativo”.

Eu discuti com os pesquisadores responsáveis sobre a minha decisão em fazer parte deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, quais são seus desconfortos e riscos, e a garantia de confidencialidade dos meus dados. Entendo que sempre que eu tiver dúvidas elas serão esclarecidas. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Tive oportunidade de fazer perguntas e esclarecer minhas dúvidas sobre o estudo. Concordo voluntariamente em fazer parte deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Nome do participante: _____
(como escrito no documento de identidade)

Assinatura do participante: _____ Data ____/____/____

Testemunha (para casos de participantes analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual):

Nome da testemunha: _____
(como escrito no documento de identidade)

Assinatura da testemunha: _____ Data ____/____/____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste voluntário para a participação neste estudo e forneci cópia ao participante deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Nome do profissional que obteve consentimento: _____

Assinatura: _____ Data ____/____/____

Anexo B - Questionário aplicado no CASI de inclusão

IMPLEMENTAÇÃO DA PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO (PrEP) AO HIV:

UM PROJETO DEMONSTRATIVO

Q1 - Inclusão

Módulo A – 6 questões

Módulo B – 6 questões

Módulo C – 9 questões

Módulo D – 20 questões (com os 3 parceiros)

TOTAL:41

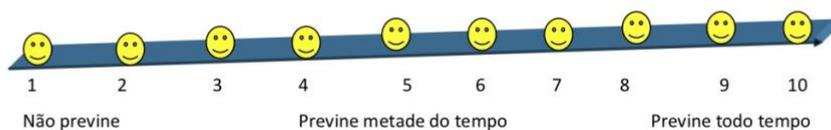


CASI Inclusão

MÓDULO A

1. Você acha que a PrEP previne a infecção por HIV?

Considere que o número 10 significa que a PrEP previne a infecção todo o tempo, 1 significa que ela não previne nada e 5 significa que ela previne a metade do tempo.



☹ Não sei

☺ Prefiro não responder

2. Em qual horário você pretende tomar a PrEP?

- Manhã
- Tarde
- Noite
- Varia
- Não sei
- Prefiro não responder

3. As pessoas podem ter pensamentos e sentimentos diferentes sobre o HIV. Pense **nos últimos 4 dias** e indique em quantos dias a afirmação foi verdadeira para você:

Indique quantos dias	0 dia Nunca	1 dia	2 dias	3 dias	4 dias Todos os dias	Prefiro não responder
Pensamentos						
Eu pensei sobre o HIV						
Pensei que poderia me proteger de pegar o HIV						
Me preocupei com o HIV						
Pensei que eu pegaria o HIV						
Eu senti medo de pegar o HIV						



4. Que tipo de relacionamento (ou parceria) você tem no momento? Marque todas as que se aplicam.

- Casado com mulher
- Com mulher, porém não casado.
- Casado com um homem
- Com homem, porém não sou casado.
- Casado com travesti, transgênero ou transexual
- Com travesti, transgênero ou transexual, mas não casado
- Não sou casado e nem tenho companheiro (a)
- Prefiro não responder

5. Com quem você mora? Marque todas as que se aplicam.

- Sozinho
- Com um parceiro(a)
- Com parentes (pais, irmão, ou outros)
- Com pessoa(s) que não é (são) meu(s) parceiro(s) nem parente(s)
- Não tenho lar fixo
- Prefiro não responder

6. Você se considera um profissional do sexo?

- Sim
- Não
- Prefiro não responder

MÓDULO B

1. **Nos últimos 3 meses**, você bebeu 5 ou mais doses de álcool durante um período de aproximadamente duas horas? *Uma dose é o equivalente a uma lata de cerveja/copo de chopp, OU um cálice de vinho OU uma dose (30 ml) de um destilado (vodka, whisky, cachaça, licor, tequila, etc).*

- Sim
- Não
- Prefiro não responder



2. **Nos últimos 3 meses**, você usou algum dos seguintes itens para ficar “alto” / “chapado”?

Marque todos os que se aplicam.

- Maconha
- Cola de sapateiro, éter, clorofórmio, "cheirinho da loló", lança-perfume
- “Poppers”
- Cocaína em pó
- Crack
- Pasta de coca
- Anfetaminas (moderadores de apetite, ritalina)
- Tranqüilizantes (Valium®, Frontal®, Lexotam®, Rivotril®, Diazepam, Rohypnol, barbitúricos)
- Cetamina, GHB
- Ecstasy (MDMA)
- Alucinógenos (“Chá de cogumelo”, LSD, ácido)
- Viagra, Levitra, Cialis ou Pramil
- Heroína/Metadona
- Morfina/codeína/petidina/Dolantina®/Tylex®/Paco®
- Eu não fiz uso dessas substâncias nos últimos 3 meses
- Eu nunca fiz uso dessas substâncias
- Prefiro não responder

3. Você usou alguma das substâncias acima de forma injetável? *“Injetável” significa que você ou alguém injeta a droga em suas veias, músculos ou sob a pele.*

- Sim, nos últimos 3 meses
- Sim, há mais de 3 meses
- Não
- Prefiro não responder

4. **Nos últimos 3 meses**, você usou agulhas para tratamento com hormônios (por exemplo, testosterona, estrogênio) ou aplicações com finalidade estética (por exemplo, silicone, botox).

- Sim
- Não → (IR PARA MODULO C)
- Prefiro não responder → (IR PARA MODULO C)



5. **Nos últimos 3 meses**, com que frequência você usou uma agulha após alguém tê-la usado ou possivelmente tê-la usado, para tratamento com hormônios ou aplicações com finalidade estética?

- O tempo todo, isto é, todas às vezes
- Quase todas às vezes
- Mais da metade das vezes
- Cerca da metade das vezes
- Menos da metade das vezes
- Quase nenhuma vez
- Nunca → (IR PARA MÓDULO C)
- Prefiro não responder → (IR PARA MÓDULO C)

6. Alguma das pessoas de quem você usou agulhas emprestadas era HIV positiva ou você desconhecia o resultado?

- Sim
- Não
- Prefiro não responder

MÓDULO C

Vamos falar agora sobre parceiro(s) homens, mulheres, travestis, transgêneros ou transexuais que você teve nos últimos 3 meses. Por favor, inclua cada parceiro em APENAS uma categoria.

Para esta pesquisa, "relações sexuais/sexo" incluem sexo anal, oral ou vaginal.

Sexo NÃO inclui atividades tais como sexo por telefone, sexo por internet, sexo através do webcam, masturbação mútua ou beijos que não incluam contato genital.

Considere parceiro (a)s sexuais NÃO FIXOS aqueles com quem você só teve relações sexuais uma ou mais vezes e parceiro (a) sexual FIXO aqueles com quem você tem um relacionamento emocional e sexual com regularidade (namorado(a), esposo(a), ou o seu parceiro (a) de toda uma vida). Para todas essas perguntas, quando você não souber a resposta exata, por favor, dê um número aproximado.



1. Nos últimos três meses quantos parceiros sexuais você teve?

- Homens (ESTE NÚMERO É Q1)
- Travestis, transgêneros, transexuais (ESTE NÚMERO É Q2)
- Mulheres (ESTE NÚMERO É Q3)
- Não tive parceiros
- Prefiro não responder

(SE A RESPOSTA FOR "NÃO TIVER PARCEIROS OU PREFIRO NÃO RESPONDER" PARA PERGUNTA 1, VÁ A PERGUNTA 5 e 6 e DEPOIS FINALIZAR QUESTIONÁRIO) (Se a resposta for apenas parceiros do sexo feminino – mulheres – vá para a pergunta 3)

2. Dos (Q1+ Q2) parceiro(a)s homens, travestis, transgêneros, transexuais quantos eram...? Inclua somente aqueles que você tem certeza.

- HIV positivos (Número): _____
- HIV negativos (Número): _____
- HIV desconhecido (Número): _____
- Prefiro não responder

3. Qual é o seu papel sexual com outros homens, transgêneros ou transexuais?

- Insertivo (a) ("Eu penetro")
- Receptivo (a) ("Eu sou penetrado (a)")
- Versátil ("Eu penetro e sou penetrado (a)")
- Prefiro não responder

4. Quando um parceiro diz ser HIV positivo, como isso influencia o que você faz sexualmente com ele?

- Não teria relações sexuais com ele
- Estaria menos propenso a fazer sexo com ele
- Não iria afetar minha decisão de fazer sexo com ele
- Estaria mais propenso a fazer sexo com ele
- Com certeza gostaria de fazer sexo com ele
- Prefiro não responder



5. Você costuma conversar sobre seu resultado do teste HIV com seus parceiros sexuais?
- Sim
 - Não → IR para questão 7
 - Às vezes
 - Prefiro não responder
6. Quando você costuma contar para seus parceiros/as que você é HIV-negativo?
- Antes de seu primeiro encontro sexual
 - Depois do seu primeiro encontro sexual
 - Depois de alguns encontros sexuais
 - Depois de muitos encontros sexuais
 - Depende do parceiro
 - Prefiro não responder
7. Na última semana, com que frequência você fez sexo anal com homens, travestis, transgêneros ou transexuais?
- Eu não fiz sexo anal na última semana
 - Uma vez
 - Duas vezes
 - Entre 3 e 6 vezes
 - Diariamente
 - Mais de uma vez por dia
 - Prefiro não responder
8. Você fez alguma coisa para tentar reduzir o risco de pegar o HIV nos últimos 3 meses?
- Sim
 - Não → IR para Modulo D
 - Não sei
 - Prefiro não responder → IR para Modulo D



9. Qual(is) das opções seguintes você usou para reduzir o seu risco de pegar o HIV?

Marque todas as que se aplicam.

- Evitei sexo anal
- Evitei sexo vaginal
- Evitei sexo oral
- Eu usei camisinha
- Fui o parceiro (a) insertivo (a) no sexo anal com homens, travestis, transgêneros e transexuais
- Evitei que meu parceiro (a) ejaculasse em meu reto/ânus
- Evitei que meu parceiro (a) ejaculasse em minha boca
- Perguntei ao meu parceiro (a) se já havia feito o teste anti-HIV e o seu resultado
- Informe o resultado do meu teste anti-HIV
- Escolhi fazer sexo com ele/a somente porque eu o/a conhecia bem
- Escolhi fazer sexo com ele/a somente devido ao lugar em que o/a conheci
- Nenhuma das opções acima
- Prefiro não responder

MÓDULO D

(Responder para cada parceiro)

Vamos falar agora sobre seus últimos três parceiros(as) sexuais nos últimos três meses.

Lembre-se de que para esta pesquisa, "relações sexuais/sexo" incluem sexo anal, oral ou vaginal.

Sexo NÃO inclui atividades como sexo por telefone, sexo por internet, sexo através do webcam, masturbação mútua ou beijos que não incluam contato genital.

Considere parceiro (a)s sexuais NÃO FIXOS aqueles com quem você só tem relações sexuais uma ou mais vezes e parceiro (a) sexual FIXO aqueles com quem você tem um relacionamento emocional e sexual com regularidade (namorado(a), esposo(a), ou o seu parceiro (a) de toda uma vida).



1. Pense na **última** pessoa com quem você fez sexo nos últimos **3 meses**. Esta pessoa é seu/sua parceiro (a) mais recente. As perguntas que se seguem serão sobre esta pessoa. **Vamos considerar que este parceiro será identificado como “Parceiro A”**.

- Parceiro A
- Eu não tive parceiro nos últimos 3 meses → FINALIZAR A ENTREVISTA

2. Pense na **penúltima** pessoa com quem você fez sexo nos últimos **3 meses**. Esta pessoa é seu/sua segundo (a) parceiro (a) mais recente. As perguntas que se seguem serão sobre esta pessoa. **Vamos considerar que este parceiro será identificado como “Parceiro B”**.

- Parceiro B
- Eu não tive outro (a)s parceiro (a)s nos últimos 3 meses → IR PARA **PERGUNTA 4**

3. Pense na pessoa com quem você fez sexo antes da penúltima nos últimos **3 meses**. Esta pessoa é seu/sua terceiro (a) parceiro (a) mais recente. As perguntas que se seguem serão sobre esta pessoa. **Vamos considerar que este parceiro será identificado como “Parceiro C”**.

- Parceiro C
- Eu não tive outro (a)s parceiro (a)s nos últimos 3 meses → IR PARA **PERGUNTA 4**

PARCEIRO A / B / C

Nós temos algumas perguntas sobre seus parceiros. Por favor, responda da melhor forma possível.

4. Qual das opções abaixo melhor descreve A/B/C?

Parceiro A	Parceiro B	Parceiro C
Amigo (a) para transa	Amigo (a) para transa	Amigo (a) para transa
Parceiro (a) casual	Parceiro (a) casual	Parceiro (a) casual
Cliente	Cliente	Cliente
Parceiro (a) fixo (a)	Parceiro (a) fixo (a)	Parceiro (a) fixo (a)
Cônjuge/companheiro	Cônjuge/companheiro	Cônjuge/companheiro
Não sei	Não sei	Não sei
Prefiro não responder	Prefiro não responder	Prefiro não responder



Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
---------------	---------------	---------------

5. Há quanto tempo você conhecia A/B/C antes de fazerem sexo pela primeira vez?

Parceiro A	Parceiro B	Parceiro C
Minutos: _____	Minutos: _____	Minutos: _____
Horas: _____	Horas: _____	Horas: _____
Dias: _____	Dias: _____	Dias: _____
Semanas: _____	Semanas: _____	Semanas: _____
Meses: _____	Meses: _____	Meses: _____
Anos: _____	Anos: _____	Anos: _____
Não sei	Não sei	Não sei
Prefiro não responder	Prefiro não responder	Prefiro não responder
Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica

6. Com que sexo A/B/C nasceu?

Parceiro A	Parceiro B	Parceiro C
Masculino	Masculino	Masculino
Feminino	Feminino	Feminino
Não sei	Não sei	Não sei
Prefiro não responder	Prefiro não responder	Prefiro não responder
Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica

7. Qual a faixa etária de A/B/C?

Parceiro A	Parceiro B	Parceiro C
<18 anos	<18 anos	<18 anos
18-24 anos	18-24 anos	18-24 anos
25-34 anos	25-34 anos	25-34 anos
35- 49 anos	35- 49 anos	35- 49 anos
50 anos ou mais	50 anos ou mais	50 anos ou mais
Não sei	Não sei	Não sei



Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
---------------	---------------	---------------

8. A/B/C sabe que você é HIV-negativo?

Parceiro A	Parceiro B	Parceiro C
Sim	Sim	Sim
Não	Não	Não
Não sei	Não sei	Não sei
Prefiro não responder	Prefiro não responder	Prefiro não responder
Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica

9. A/B/C já teve algum resultado positivo para o teste anti-HIV?

Parceiro A	Parceiro B	Parceiro C
Sim	Sim	Sim
Não, seu teste mais recente deu negativo	Não, seu teste mais recente deu negativo	Não, seu teste mais recente deu negativo
Não, ele/ela nunca fez um teste anti-HIV	Não, ele/ela nunca fez um teste anti-HIV	Não, ele/ela nunca fez um teste anti-HIV
Não sei	Não sei	Não sei
Prefiro não responder	Não sei	Não sei
Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica

10. A/B/C está fazendo a PrEP?

Parceiro A	Parceiro B	Parceiro C
Sim	Sim	Sim
Não	Não	Não
Não sei	Não sei	Não sei
Prefiro não responder	Prefiro não responder	Prefiro não responder
Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica



Para todas as próximas perguntas, quando você não souber a resposta exata, por favor, dê um número aproximado.

11. Nos últimos 3 meses, quantas vezes o pênis de A/B/C, esteve no seu ânus (A/B/C, penetrou você)?

Parceiro A	Parceiro B	Parceiro C
Número de vezes _____	Número de vezes _____	Número de vezes _____
Nenhuma (IR PARA PERGUNTA 15)	Nenhuma (IR PARA PERGUNTA 15)	Nenhuma (IR PARA PERGUNTA 15)
Não se aplica (mulher, transexual operada (IR PARA PERGUNTA 15)	Não se aplica (mulher, transexual operada (IR PARA PERGUNTA 15)	Não se aplica (mulher, transexual operada (IR PARA PERGUNTA 15)
Prefiro não responder (IR PARA PERGUNTA 15)	Prefiro não responder (IR PARA PERGUNTA 15)	Prefiro não responder (IR PARA PERGUNTA 15)
Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica

12. Das vezes em que A/B/C penetrou você, quantas vezes ele/a usou camisinha?

Parceiro A	Parceiro B	Parceiro C
Número de vezes _____	Número de vezes _____	Número de vezes _____
Nenhuma (IR PARA PERGUNTA 14)	Nenhuma (IR PARA PERGUNTA 14)	Nenhuma (IR PARA PERGUNTA 14)
Prefiro não responder (IR PARA PERGUNTA 15)	Prefiro não responder (IR PARA PERGUNTA 15)	Prefiro não responder (IR PARA PERGUNTA 15)
Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica

13. Das vezes em que ele usou camisinha, quantas vezes ela rompeu ou saiu?

Parceiro A	Parceiro B	Parceiro C
Número de vezes _____	Número de vezes _____	Número de vezes _____
Nenhuma (IR PARA PERGUNTA 15)	Nenhuma (IR PARA PERGUNTA 15)	Nenhuma (IR PARA PERGUNTA 15)
Prefiro não responder (IR PARA PERGUNTA 15)	Prefiro não responder (IR PARA PERGUNTA 15)	Prefiro não responder (IR PARA PERGUNTA 15)
Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica



14. Das vezes em que A/B/C penetrou você (sexo anal) **SEM camisinha** (ou quando a camisinha rompeu ou saiu), quantas vezes esse/a parceiro/a ejaculou dentro de você?

Parceiro A	Parceiro B	Parceiro C
Número de vezes _____	Número de vezes _____	Número de vezes _____
Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Prefiro não responder	Prefiro não responder	Prefiro não responder
Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica

15. **Nos últimos 3 meses**, quantas vezes o seu pênis esteve na vagina ou no ânus de A/B/C (você penetrou)?

Parceiro A	Parceiro B	Parceiro C
Número de vezes _____	Número de vezes _____	Número de vezes _____
Nenhuma (IR PARA PERGUNTA 19)	Nenhuma (IR PARA PERGUNTA 19)	Nenhuma (IR PARA PERGUNTA 19)
Prefiro não responder (IR PARA PERGUNTA 19)	Prefiro não responder (IR PARA PERGUNTA 19)	Prefiro não responder (IR PARA PERGUNTA 19)
Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica

16. Das vezes em que você penetrou A/B/C, quantas vezes você usou camisinha?

Parceiro A	Parceiro B	Parceiro C
Número de vezes _____	Número de vezes _____	Número de vezes _____
Nenhuma (IR PARA PERGUNTA 18)	Nenhuma (IR PARA PERGUNTA 18)	Nenhuma (IR PARA PERGUNTA 18)
Prefiro não responder	Prefiro não responder	Prefiro não responder
Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica



17. Das vezes em que você usou camisinha quando você penetrou A/B/C, quantas vezes ela rompeu ou saiu?

Parceiro A	Parceiro B	Parceiro C
Número de vezes _____	Número de vezes _____	Número de vezes _____
Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Prefiro não responder	Prefiro não responder	Prefiro não
Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica

18. Das vezes em que você penetrou A/B/C SEM camisinha (ou quando a camisinha rompeu ou saiu), quantas vezes você ejaculou dentro deste/a parceiro/a?

Parceiro A	Parceiro B	Parceiro C
Número de vezes _____	Número de vezes _____	Número de vezes _____
Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Prefiro não responder	Prefiro não responder	Prefiro não responder
Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica

19. Nas vezes em que você fez sexo oral com A/B/C eles ejacularam em sua boca?

Parceiro A	Parceiro B	Parceiro C
Sim	Sim	Sim
Não	Não	Não
Não se aplica (mulher, transexual operada)	Não se aplica (mulher, transexual operada)	Não se aplica (mulher, transexual operada)
Prefiro não responder	Prefiro não responder	Prefiro não responder
Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica



20. Marque com quais parceiros...

	Parceiro A	Parceiro B	Parceiro C	Nenhum
Você consumiu bebida alcoólica antes ou durante o sexo				
Você usou alguma droga antes ou durante o sexo				
Você recebeu dinheiro, drogas, comida ou um lugar para ficar em troca de sexo				
Você ofereceu dinheiro, drogas, comida ou um lugar para ficar, em troca de sexo				

Obrigada/FIM

Anexo C - Questionário aplicado no CASI de saída

qwertyuiopasdfghjklzxcvbnmqwertyui
opasdfghjklzxcvbnmqwertyuiopasdfgh
jklzxcvbnmqwertyuiopasdfghjklzxcvbn
nmqwertyuiopasdfghjklzxcvbnmqwer
tyuiopas
dfghjklzxc
cvbnmq
wertyuiop
pasdfghjklzxcvbnmqwertyuiopasdfghj
klzxcvbnmqwertyuiopasdfghjklzxcvbn
mqwertyuiopasdfghjklzxcvbnmqwerty
uiopasdfghjklzxcvbnmqwertyuiopasdf
ghjklzxcvbnmqwertyuiopasdfghjklzxc
vbnmqwertyuiopasdfghjklzxcvbnmrt
yuiopasdfghjklzxcvbnmqwertyuiopasdf
ghjklzxcvbnmqwertyuiopasdfghjklzxc

*IMPLEMENTAÇÃO DA PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO
(PrEP) AO HIV:
UM PROJETO DEMONSTRATIVO*

CASI SAÍDA FINAL



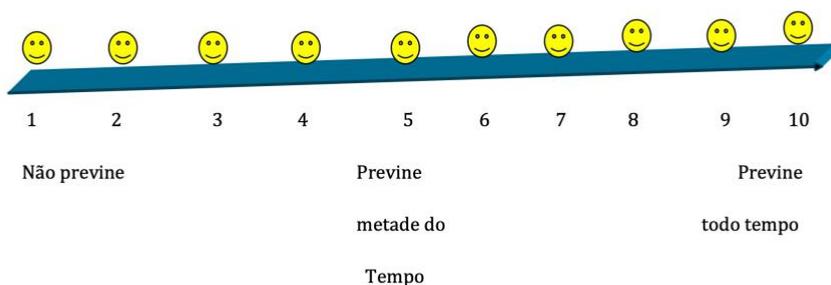
CASI SAÍDA FINAL

MÓDULO A

Obrigado por fazer parte deste estudo e, por favor, nos forneça algumas informações finais sobre sua experiência com PrEP.

1. Você acha que a PrEP previne a infecção por HIV?

Considere que o número 10 significa que a PrEP previne a infecção todo o tempo, 1 significa que ela não previne nada e 5 significa que ela previne a metade do tempo.



 Não sei

 Prefiro não responder

2. Se a PrEP estiver disponível no futuro no Brasil você usaria para prevenção do HIV?

- Sim
- Não (**IR PARA PERGUNTA 5**)
- Não sei (**IR PARA PERGUNTA 5**)
- Prefiro não responder



3. Se a PrEP for fornecida no Brasil, ela vai exigir exames de HIV regulares, aconselhamento e acompanhamento da saúde. Onde você gostaria de receber a PrEP e esses serviços? Escolha todas as respostas que se aplicam.

- Com o meu médico/ou profissional de saúde
- Em um posto de saúde
- Em um Centro de Testagem Anônima (CTA)
- Em uma Organização Não-Governamental (ONG) local
- Em uma farmácia popular
- Com um agente comunitário
- Através da Internet
- Não sei
- Prefiro não responder

4. Se você tivesse que pagar pela PrEP, quanto você estaria disposto a pagar por mês para ter PrEP para uso diário?

- _____ reais
- Prefiro não responder



antes de fazer sexo

Prefiro não responder

B. Não me importo de me infectar pelo HIV.

C. Ouvi dizer que a PrEP é perigosa. **[ABRIR C.1]**

C.1. De quem ou de onde você ouviu que a PrEP é perigosa? Escolha todas as respostas que se aplicam.

- De um parceiro sexual
- De um amigo ou familiar
- De outro participante do estudo
- Alguém da equipe do estudo
- Na mídia (rádio, TV, jornal, revista)
- De um profissional de saúde
- De uma organização LGBTT
- Na Internet
- Prefiro não responder

D. Ouvi dizer que a PrEP não é tão boa na prevenção do HIV como eu pensava. **[ABRIR D.1]**

D.1 De quem ou de onde você ouviu que a PrEP não é tão boa? Escolha todas as respostas que se aplicam.

- De um parceiro sexual
- De um amigo ou familiar
- De outro participante do estudo
- Alguém da equipe do estudo
- Na mídia (rádio, TV, jornal, revista)
- De um profissional de saúde



De uma organização LGBTT

Na Internet

Prefiro não responder

E. Me preocupo com as pessoas pensarem que sou HIV positivo.

F. Tenho medo de que os remédios não façam efeito caso me infecte pelo HIV.

G. Me preocupo em perder o emprego.

H. Me preocupa alguém descobrir que faço sexo com homens /travestis/transsexuais.

I. Um motivo pessoal.

J. Não quero mais tomar a PrEP

K. Vou mudar de cidade

L. Nenhuma das opções acima

M. Prefiro não responder

6. Você acha que se infectará pelo HIV?

- Não, acho que não
- Poderá acontecer
- Provavelmente acontecerá
- Quase certamente acontecerá

7. Você conhece alguém que tenha o HIV?

- Sim
- Não
- Prefiro não responder



8. Como você vai se proteger do HIV agora que está deixando o estudo? Escolha tudo o que se aplica.

- Eu não tenho um plano agora
- Vou usar preservativos
- Vou ter relações sexuais apenas com parceiros HIV negativos
- Não vou fazer sexo anal
- Eu não vou ser o parceiro receptivo (que é penetrado)
- Eu não vou ser o parceiro receptivo com parceiros positivos
- Vou ser parceiro receptivo sem preservativo, mas apenas com os parceiros negativos
- Serei apenas insertivo (que penetra), quando fizer sexo anal sem preservativo com um parceiro HIV positivo
- Vou evitar que os parceiros ejaculem em mim
- Vou fazer frequentemente o teste de HIV
- Prefiro não responder



9. Como tomar PrEP afetou a sua vida sexual? Escolha todas as respostas que se aplicam.

- Não afetou
- Eu me preocupava menos com o HIV durante o sexo
- Eu curti mais o sexo
- Eu diminuí o uso do preservativo
- Eu permiti que meus parceiros me penetrassem mais vezes durante o sexo anal
- Eu tive menos parceiros sexuais
- Eu tive mais parceiros sexuais
- Nenhuma das opções acima
- Prefiro não responder

10. Que tipo de relacionamento (ou parceria) você tem no momento? Marque todas as que se aplicam.

- Casado com mulher
- Com mulher, porém não casado.
- Casado com um homem
- Com homem, porém não sou casado.
- Casado com travesti, transgênero ou transexual
- Com travesti, transgênero ou transexual, mas não casado
- Não sou casado e nem tenho companheiro (a)
- Prefiro não responder



11. Com quem você mora? Marque todas as que se aplicam.

- Sozinho
- Com um parceiro(a)
- Com parentes (pais, irmão, ou outros)
- Com pessoa(s) que não é (são) meu(s) parceiro(s) nem parente(s)
- Não tenho lar fixo
- Prefiro não responder

12. Por favor, avalie a sua capacidade em tomar a PrEP diariamente nos últimos 30 dias. Você diria que a sua capacidade foi:

- Muito ruim
- Ruim
- Média (nem boa, nem ruim)
- Boa
- Muito boa
- Excelente
- Eu não recebi PrEP nos últimos 30 dias. **(Abrir 12.1)**
- Prefiro não responder

12.1 Qual foi o motivo para você não ter recebido PrEP nos últimos 30 dias?

- A PrEP foi suspensa temporariamente por efeitos colaterais
- Viajei
- Por motivo de trabalho/estudo
- Fui hospitalizado
- Fui encarcerado (preso)



- Por motivos pessoais
- Por motivos familiares
- Outros motivos
- Não quero informar

13. Pense em todo os comprimidos de PrEP que lhe foi entregue e que você não trouxe de volta. Por favor, nos diga o que aconteceu com os comprimidos. Responda sinceramente, sabendo que não existe resposta certa ou errada. Você não será criticado ou julgado pela sua resposta. Marque todas que se aplicam.

- Eu perdi os comprimidos
- Os comprimidos foram roubados
- Joguei fora os comprimidos
- Eu dei os comprimidos
- Eu vendi os comprimidos
- Recebi presentes em troca dos comprimidos (não incluindo drogas)
- Eu troquei os comprimidos por outros medicamentos (produtos farmacêuticos)
- Eu obtive drogas ou álcool em troca dos comprimidos
- Pessoas me fizeram favores em troca dos comprimidos (não incluindo o sexo)
- Eu obtive sexo em troca dos comprimidos
- Eu ainda tenho os comprimidos que não tomei
- Eu guardei para usar mais tarde/outro dia
- Eu compartilhei comprimidos com outro participante do estudo
- Eu compartilhei com parceiro (a) fixo (a)

8 REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde. *Diagnóstico laboratorial de doenças sexualmente transmissíveis, incluindo o vírus da imunodeficiência humana*. Brasília: MS; 2015.
2. Tampa M, Sarbu I, Matei C, Benea V, Georgescu SR. Brief history of syphilis. *J Med Life*. 2014;7(1):4-10.
3. de Coul EL, Warning TD, Koedijk FD, clinics DS. Sexual behaviour and sexually transmitted infections in sexually transmitted infection clinic attendees in the Netherlands, 2007-2011. *Int J STD AIDS*. 2014;25(1):40-51.
4. Burg G. History of sexually transmitted infections (STI). *G Ital Dermatol Venereol*. 2012;147(4):329-40.
5. Buss PM, Pellegrini Filho A. Social determinants of health. *Cad Saude Publica*. 2006;22(9):1772-3.
6. Montagnier L. 25 years after HIV discovery: prospects for cure and vaccine. *Virology*. 2010;397(2):248-54.
7. Daar ES, Pilcher CD, Hecht FM. Clinical presentation and diagnosis of primary HIV-1 infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2008;3(1):10-5.

8. Grossman Z, Meier-Schellersheim M, Paul WE, Picker LJ. Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys. *Nat Med.* 2006;12(3):289-95.
9. Alimonti JB, Ball TB, Fowke KR. Mechanisms of CD4+ T lymphocyte cell death in human immunodeficiency virus infection and AIDS. *J Gen Virol.* 2003;84(Pt 7):1649-61.
10. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med.* 1981;305(24):1425-31.
11. UNAIDS. *UNAIDS Data 2020* [internet]. 2020 [acesso em: 15 jan. 2021]. Disponível em: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_aids-data-book_en.pdf.
12. UNAIDS. *Terminology guidelines* [internet]. 2011. [acesso em: 8 jan. 2021]. Disponível em: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2118_terminology-guidelines_en_1.pdf.
13. Szwarcwald CL, Pascom ARP, de Souza Júnior PR. Estimation of the HIV incidence and of the number of people living with HIV/AIDS in Brazil 2012. *J AIDS Clin Res.* 2015;6(3):430.
14. Szwarcwald CL et al. *Comportamentos, atitudes, práticas e prevalência de HIV e sífilis entre mulheres profissionais do sexo em 12 cidades brasileiras*. Relatório técnico entregue ao Departamento de ISTs, Aids e Hepatites Virais; 2017.

15. Bastos FIPM, B N, organizadores. *Pesquisa nacional sobre o uso de crack: quem são os usuários de crack e/ou similares do Brasil? quantos são nas capitais brasileiras?* Rio de Janeiro: ICICT, 2014.
16. Kerr L, Kendall C, Guimarães MDC, Salani Mota R, Veras MA, Dourado I, Maria de Brito A, Merchan-Hamann E, Pontes AK, Leal AF, Knauth D, Castro ARCM, Macena RHM, Lima LNC, Oliveira LC, Cavalcante MDS, Benzaken AS, Pereira G, Pimenta C, Pascom ARP, Bermudez XPD, Moreira RC, Brígido LFM, Camillo AC, McFarland W, Johnston LG. HIV prevalence among men who have sex with men in Brazil: results of the 2nd national survey using respondent-driven sampling. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(1S Suppl 1):S9-S15.
17. Grinsztejn B, Jalil EM, Monteiro L, Velasque L, Moreira RI, Garcia AC, Castro CV, Krüger A, Luz PM, Liu AY, McFarland W, Buchbinder S, Veloso VG, Wilson EC; Transcender Study Team. Unveiling of HIV dynamics among transgender women: a respondent-driven sampling study in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet HIV*. 2017;4(4):e169-e76.
18. Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico - HIV Aids* [internet]. Dez 2020 [acesso em: 15 jan 2020]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hivaids-2020>.
19. Maenza J, Flexner C. Combination antiretroviral therapy for HIV infection. *Am Fam Physician*. 1998;57(11):2789-98.

20. Lichtenberg FR. The effect of new drug approvals on HIV mortality in the US, 1987-1998. *Econ Hum Biol.* 2003;1(2):259-66.
21. Ministério da Saúde. *Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados com HIV* [internet]. 2008 [acesso em: 15 jan 2020]. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/pub/2016/59204/suplemento_ii_web.pdf.
22. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Grinsztejn B, Pilotto JH, Godbole SV, Mehendale S, Chariyalertsak S, Santos BR, Mayer KH, Hoffman IF, Eshleman SH, Piwowar-Manning E, Wang L, Makhema J, Mills LA, de Bruyn G, Sanne I, Eron J, Gallant J, Havlir D, Swindells S, Ribaud H, Elharrar V, Burns D, Taha TE, Nielsen-Saines K, Celentano D, Essex M, Fleming TR; HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(6):493-505.
23. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Grinsztejn B, Pilotto JH, Godbole SV, Chariyalertsak S, Santos BR, Mayer KH, Hoffman IF, Eshleman SH, Piwowar-Manning E, Cottle L, Zhang XC, Makhema J, Mills LA, Panchia R, Faesen S, Eron J, Gallant J, Havlir D, Swindells S, Elharrar V, Burns D, Taha TE, Nielsen-Saines K, Celentano DD, Essex M, Hudelson SE, Redd AD, Fleming TR; HPTN 052 Study Team. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 Transmission. *N Engl J Med.* 2016;375(9):830-9.

24. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, Corbelli GM, Estrada V, Geretti AM, Beloukas A, Raben D, Coll P, Antinori A, Nwokolo N, Rieger A, Prins JM, Blaxhult A, Weber R, Van Eeden A, Brockmeyer NH, Clarke A, Del Romero Guerrero J, Raffi F, Bogner JR, Wandeler G, Gerstoft J, Gutiérrez F, Brinkman K, Kitchen M, Ostergaard L, Leon A, Ristola M, Jessen H, Stellbrink HJ, Phillips AN, Lundgren J; PARTNER Study Group. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet*. 2019;393(10189):2428-38.
25. Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, Grinsztejn B, Prestage GP, Zablotska-Manos IB, Jin F, Fairley CK, Moore R, Roth N, Bloch M, Pell C, McNulty AM, Baker D, Hoy J, Tee BK, Templeton DJ, Cooper DA, Emery S, Kelleher A, Grulich AE; Opposites Attract Study Group. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. *Lancet HIV*. 2018;5(8):e438-e47.
26. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, Avihingsanon A, Cooper DA, Fätkenheuer G, Llibre JM, Molina JM, Munderi P, Schechter M, Wood R, Klingman KL, Collins S, Lane HC, Phillips AN, Neaton JD. Initiation of Antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795-807.

27. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, Ouattara E, Anzian A, Ntakpé JB, Minga A, Kouame GM, Bouhoussou F, Emieme A, Kouamé A, Inwoley A, Toni TD, Ahiboh H, Kabran M, Rabe C, Sidibé B, Nzunetu G, Konan R, Gnokoro J, Gouesse P, Messou E, Dohoun L, Kamagate S, Yao A, Amon S, Kouame AB, Koua A, Kouamé E, Ndri Y, Ba-Gomis O, Daligou M, Ackoundzé S, Hawerlander D, Ani A, Dembélé F, Koné F, Guéhi C, Kanga C, Koule S, Séri J, Oyebi M, Mbakop N, Makaila O, Babatunde C, Babatounde N, Bleoué G, Tchoutedjem M, Kouadio AC, Sena G, Yededji SY, Assi R, Bakayoko A, Mahassadi A, Attia A, Oussou A, Mobio M, Bamba D, Koman M, Horo A, Deschamps N, Chenal H, Sassan-Morokro M, Konate S, Aka K, Aoussi E, Journot V, Nchot C, Karcher S, Chaix ML, Rouzioux C, Sow PS, Perronne C, Girard PM, Menan H, Bissagnene E, Kadio A, Ettiegne-Traore V, Moh-Semdé C, Kouame A, Massumbuko JM, Chêne G, Dosso M, Domoua SK, N'Dri-Yoman T, Salamon R, Eholié SP, Anglaret X. A Trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015;373(9):808-22.
28. Ministério da Saúde. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos.* Brasília: MS; 2013.
29. World Health Organization. *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection* [internet]. 2015 [acesso em: 8 mar 2021]. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/198064/9789241509893_eng.pdf?sequence=1.

30. UNAIDS. *90-90-90 - An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic* [internet]. 2014 [acesso em: 8 mar 2021]. Disponível em: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf.
31. United Nations. *The eight Millennium Development Goals* [internet]. 2013 [acesso em: 8 mar 2019]. Disponível em: <http://www.un.org/millenniumgoals/>.
32. UNAIDS. *Global HIV & AIDS Statistics - 2020 Fact Sheet* UNAIDS [internet]. 2020 [acesso em: 15 jan 2020]. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
33. Ministério da Saúde. *Relatório de monitoramento clínico do HIV* [internet]. 2020 [acesso em: 15 jan 2021]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv-2020>.
34. Mohammed H, Blomquist P, Ogaz D, Duffell S, Furegato M, Checchi M, Irvine N, Wallace LA, Thomas DR, Nardone A, Dunbar JK, Hughes G. 100 years of STIs in the UK: a review of national surveillance data. *Sex Transm Infect.* 2018;94(8):553-8.
35. Stamm WE, Handsfield HH, Rompalo AM, Ashley RL, Roberts PL, Corey L. The association between genital ulcer disease and acquisition of HIV infection in homosexual men. *JAMA.* 1988;260(10):1429-33.
36. Galvin SR, Cohen MS. The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2(1):33-42.

37. Hook E. Syphilis. *Lancet*. 2017;389(10078):1550-7.
38. Organização Mundial da Saúde. *Report on global sexually transmitted infection surveillance 2018*. Genebra: WHO; 2018.
39. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, Chico RM, Smolak A, Newman L, Gottlieb S, Thwin SS, Broutet N, Taylor MM. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ*. 2019;97(8):548-62P.
40. Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico Sífilis* [internet]. Dez 2020 [acesso em: 15 jan 2020]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-sifilis-2020>.
41. Ministério da Saúde. *Prevalências e frequências relativas de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) em populações selecionadas de seis capitais brasileiras, 2005*. Brasília: MS; 2008.
42. Ministério da Saúde. Implementação do projeto de resposta rápida à Sífilis [internet]. 2018 [acesso em: 15 jan 2021]. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/media/pagina/2016/59357_/sifilis_48acams.pdf.
43. Unemo M, Shafer WM. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: origin, evolution, and lessons learned for the future. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1230:E19-28.

44. Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually transmitted disease surveillance* [internet]. 2018 [acesso em: 15 jan 2021]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/std/stats18/default.htm>.
45. Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, Cohen MS, Watts DH. *Sexually Transmitted diseases*. 4. ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2007.
46. Mackern-Oberti JP, Motrich RD, Breser ML, Sánchez LR, Cuffini C, Rivero VE. Chlamydia trachomatis infection of the male genital tract: an update. *J Reprod Immunol*. 2013;100(1):37-53.
47. Peipert JF. Clinical practice. Genital chlamydial infections. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2424-30.
48. Gottlieb SL, Brunham RC, Byrne GI, Martin DH, Xu F, Berman SM. Introduction: The natural history and immunobiology of Chlamydia trachomatis genital infection and implications for chlamydia control. *J Infect Dis*. 2010;201 Suppl 2:S85-7.
49. McCormack W, Johnson K, Stumacher R, Donner A, Rychwalski R. Clinical spectrum of gonococcal infection in women. *Lancet*. 1977;1(8023):1182-5.
50. John J, Donald WH. Asymptomatic urethral gonorrhoea in men. *Br J Vener Dis*. 1978;54(5):322-3.

51. Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS, de Vries HJC, Francis SC, Mabey D, Marrazzo JM, Sonder GJB, Schwebke JR, Hoornenborg E, Peeling RW, Philip SS, Low N, Fairley CK. Sexually transmitted infections: challenges ahead. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(8):e235-e79.
52. Unemo M, Nicholas RA. Emergence of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and untreatable gonorrhoea. *Future Microbiol*. 2012;7(12):1401-22.
53. Unemo M, Shafer WM. Future treatment of gonorrhoea--novel emerging drugs are essential and in progress? *Expert Opin Emerg Drugs*. 2015;20(3):357-60.
54. Bazzo ML, Golfetto L, Gaspar PC, Pires AF, Ramos MC, Franchini M, Ferreira WA, Unemo M, Benzaken AS; Brazilian-GASP Network. First nationwide antimicrobial susceptibility surveillance for *Neisseria gonorrhoeae* in Brazil, 2015-16. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(7):1854-61.
55. Edwards JL, Jennings MP, Seib KL. *Neisseria gonorrhoeae* vaccine development: hope on the horizon? *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(3):246-50.
56. Petousis-Harris H, Paynter J, Morgan J, Saxton P, McArdle B, Goodyear-Smith F, Black S. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study. *Lancet*. 2017;390(10102):1603-10.

57. Ministério da Saúde. *Pesquisa de conhecimentos, atitudes e práticas na população brasileira* [internet]. 2016 [acesso em: 8 mar 2019]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/pesquisa-de-conhecimentos-atitudes-e-praticas-na-populacao-brasileira-pcap-2013>.
58. Steen R, Wi TE, Kamali A, Ndowa F. Control of sexually transmitted infections and prevention of HIV transmission: mending a fractured paradigm. *Bulletin of the World Health Organization*. 2009;87:858-865.
59. Abdullah AS, Ebrahim SH, Fielding R, Morisky DE. Sexually transmitted infections in travelers: implications for prevention and control. *Clin Infect Dis*. 2004;39(4):533-8.
60. Wetmore CM, Manhart LE, Wasserheit JN. Randomized controlled trials of interventions to prevent sexually transmitted infections: learning from the past to plan for the future. *Epidemiol Rev*. 2010;32:121-36.
61. Hoagland B, Moreira RI, De Boni RB, Kallas EG, Madruga JV, Vasconcelos R, Goulart S, Torres TS, Marins LMS, Anderson PL, Luz PM, Costa Leite ID, Liu AY, Veloso VG, Grinsztejn B; PrEP Brasil Study Team. Clinical Trial Number 01989611. High pre-exposure prophylaxis uptake and early adherence among men who have sex with men and transgender women at risk for HIV Infection: the PrEP Brasil demonstration project. *J Int AIDS Soc*. 2017;20(1):21472.

62. Ministério da Saúde. Prevenção combinada do HIV - Bases Conceituais para Profissionais, Trabalhadores(as) e Gestores(as) de Saúde [internet]. 2017 [acesso em: 8 mar 2019]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/prevencao-combinada-do-hiv-bases-conceituais-para-profissionais-trabalhadoresas-e-gestores>.
63. Sultan B, Benn P, Waters L. Current perspectives in HIV post-exposure prophylaxis. *HIV AIDS (Auckl)*. 2014;6:147-58.
64. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D, Heptonstall J, Ippolito G, Lot F, McKibben PS, Bell DM. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med*. 1997;337(21):1485-90.
65. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para profilaxia pós-exposição (PEP) de risco à infecção pelo HIV. Brasília: MS; 2018.
66. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, Goicochea P, Casapía M, Guanira-Carranza JV, Ramirez-Cardich ME, Montoya-Herrera O, Fernández T, Veloso VG, Buchbinder SP, Chariyalertsak S, Schechter M, Bekker LG, Mayer KH, Kallás EG, Amico KR, Mulligan K, Bushman LR, Hance RJ, Ganoza C, Defechereux P, Postle B, Wang F, McConnell JJ, Zheng JH, Lee J, Rooney JF, Jaffe HS, Martinez AI, Burns DN, Glidden DV; iPrEx Study Team. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2587-99.

67. Anderson PL, Glidden DV, Liu A, Buchbinder S, Lama JR, Guanira JV, McMahan V, Bushman LR, Casapía M, Montoya-Herrera O, Veloso VG, Mayer KH, Charoyalertsak S, Schechter M, Bekker LG, Kallás EG, Grant RM; iPrEx Study Team. Emtricitabine-tenofovir concentrations and pre-exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with men. *Sci Transl Med.* 2012;4(151):151ra25.
68. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, Henderson FL, Pathak SR, Soud FA, Chillag KL, Mutanhaurwa R, Chirwa LI, Kasonde M, Abebe D, Buliva E, Gvetadze RJ, Johnson S, Sukalac T, Thomas VT, Hart C, Johnson JA, Malotte CK, Hendrix CW, Brooks JT; TDF2 Study Group. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med.* 2012;367(5):423-34.
69. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, Tappero JW, Bukusi EA, Cohen CR, Katabira E, Ronald A, Tumwesigye E, Were E, Fife KH, Kiarie J, Farquhar C, John-Stewart G, Kakia A, Odoyo J, Mucunguzi A, Nakku-Joloba E, Twesigye R, Ngure K, Apaka C, Tamoo H, Gabona F, Mujugira A, Panteleeff D, Thomas KK, Kidoguchi L, Krows M, Revall J, Morrison S, Haugen H, Emmanuel-Ogier M, Ondrejcek L, Coombs RW, Frenkel L, Hendrix C, Bumpus NN, Bangsberg D, Haberer JE, Stevens WS, Lingappa JR, Celum C; Partners PrEP Study Team. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med.* 2012;367(5):399-410.

70. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, Malahleha M, Owino F, Manongi R, Onyango J, Temu L, Monedi MC, Mak'Oketch P, Makanda M, Reblin I, Makatu SE, Saylor L, Kiernan H, Kirkendale S, Wong C, Grant R, Kashuba A, Nanda K, Mandala J, Fransen K, Deese J, Crucitti T, Mastro TD, Taylor D; FEM-PrEP Study Group. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med.* 2012;367(5):411-22.
71. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodini N, Nair G, Palanee T, Nakabiito C, van der Straten A, Noguchi L, Hendrix CW, Dai JY, Ganesh S, Mkhize B, Taljaard M, Parikh UM, Piper J, Mâsse B, Grossman C, Rooney J, Schwartz JL, Watts H, Marzinke MA, Hillier SL, McGowan IM, Chirenje ZM; VOICE Study Team. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med.* 2015;372(6):509-18.
72. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, Sullivan AK, Clarke A, Reeves I, Schembri G, Mackie N, Bowman C, Lacey CJ, Apea V, Brady M, Fox J, Taylor S, Antonucci S, Khoo SH, Rooney J, Nardone A, Fisher M, McOwan A, Phillips AN, Johnson AM, Gazzard B, Gill ON. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet.* 2016;387(10013):53-60.

73. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, Liu A, Amico KR, Mehrotra M, Hosek S, Mosquera C, Casapia M, Montoya O, Buchbinder S, Veloso VG, Mayer K, Chariyalertsak S, Bekker LG, Kallas EG, Schechter M, Guanira J, Bushman L, Burns DN, Rooney JF, Glidden DV; iPrEx study team. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(9):820-9.
74. Grinsztejn B, Hoagland B, Moreira RI, Kallas EG, Madruga JV, Goulart S, Leite IC, Freitas L, Martins LMS, Torres TS, Vasconcelos R, De Boni RB, Anderson PL, Liu A, Luz PM, Veloso VG; PrEP Brasil Study Team. 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*. 2018;5(3):E136-E45.
75. Marcus JL, Hurley LB, Hare CB, Nguyen DP, Phengrasamy T, Silverberg MJ, Stoltey JE, Volk JE. Preexposure Prophylaxis for HIV Prevention in a Large Integrated Health Care System: Adherence, Renal Safety, and Discontinuation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;73(5):540-546.
76. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, Chiamwongpaet S, Kitisin P, Natrujirote P, Kittimunkong S, Chuachoowong R, Gvetadze RJ, McNicholl JM, Paxton LA, Curlin ME, Hendrix CW, Vanichseni S; Bangkok Tenofovir Study Group. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9883):2083-90.

77. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, Tremblay C, Le Gall JM, Cua E, Pasquet A, Raffi F, Pintado C, Chidiac C, Chas J, Charbonneau P, Delaugerre C, Suzan-Monti M, Loze B, Fonsart J, Peytavin G, Cheret A, Timsit J, Girard G, Lorente N, Préau M, Rooney JF, Wainberg MA, Thompson D, Rozenbaum W, Doré V, Marchand L, Simon MC, Etien N, Aboulker JP, Meyer L, Delfraissy JF; ANRS IPERGAY Study Group. On-Demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2237-46.
78. Molina JM, Charreau I, Spire B, Cotte L, Chas J, Capitant C, Tremblay C, Rojas-Castro D, Cua E, Pasquet A, Bernaud C, Pintado C, Delaugerre C, Sagaon-Teyssier L, Mestre SL, Chidiac C, Pialoux G, Ponscarne D, Fonsart J, Thompson D, Wainberg MA, Doré V, Meyer L; ANRS IPERGAY Study Group. 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;4(9):e402-e10.
79. Molina JM, Charreau I, Chidiac C, Pialoux G, Cua E, Delaugerre C, Capitant C, Rojas-Castro D, Fonsart J, Bercot B, Bébéar C, Cotte L, Robineau O, Raffi F, Charbonneau P, Aslan A, Chas J, Niedbalski L, Spire B, Sagaon-Teyssier L, Carette D, Mestre SL, Doré V, Meyer L; ANRS IPERGAY Study Group. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):308-17.

80. US Public Health Service. Pre-Exposure prophylaxis for the prevention of hiv infection in the United States – 2017 update a clinical practice guideline [internet]. 2017 [acesso em: 8 mar 2019]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2017.pdf>.
81. Hogben M, Liddon N. Disinhibition and risk compensation: scope, definitions, and perspective. *Sex Transm Dis*. 2008;35(12):1009-10.
82. Guest G, Shattuck D, Johnson L, Akumatey B, Clarke EE, Chen PL, MacQueen KM. Changes in sexual risk behavior among participants in a PrEP HIV prevention trial. *Sex Transm Dis*. 2008;35(12):1002-8.
83. Hosek SG, Siberry G, Bell M, Lally M, Kapogiannis B, Green K, Fernandez MI, Rutledge B, Martinez J, Garofalo R, Wilson CM; Adolescent Trials Network for HIVAIDS Interventions (ATN). The acceptability and feasibility of an HIV preexposure prophylaxis (PrEP) trial with young men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(4):447-56.
84. Liu AY, Vittinghoff E, Chillag K, Mayer K, Thompson M, Grohskopf L, Colfax G, Pathak S, Gvetadze R, O'hara B, Collins B, Ackers M, Paxton L, Buchbinder SP. Sexual risk behavior among HIV-uninfected men who have sex with men participating in a tenofovir preexposure prophylaxis randomized trial in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64(1):87-94.

85. Marcus JL, Glidden DV, Mayer KH, Liu AY, Buchbinder SP, Amico KR, McMahan V, Kallas EG, Montoya-Herrera O, Pilotto J, Grant RM. No evidence of sexual risk compensation in the iPrEx trial of daily oral HIV preexposure prophylaxis. *PLoS One*. 2013;8(12):e81997.
86. Mugwanya KK, Donnell D, Celum C, Thomas KK, Ndase P, Mugo N, Katabira E, Ngure K, Baeten JM; Partners PrEP Study Team. Sexual behaviour of heterosexual men and women receiving antiretroviral pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: a longitudinal analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(12):1021-8.
87. Carlo Hojilla J, Koester KA, Cohen SE, Buchbinder S, Ladzekpo D, Matheson T, Liu AY. Sexual behavior, risk compensation, and HIV prevention strategies among participants in the San Francisco PrEP Demonstration Project: a qualitative analysis of counseling notes. *AIDS Behav*. 2016;20(7):1461-9.
88. Traeger MW, Schroeder SE, Wright EJ, Hellard ME, Cornelisse VJ, Doyle JS, Stoové MA. Effects of pre-exposure prophylaxis for the prevention of human immunodeficiency virus infection on sexual risk behavior in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):676-686.
89. Lal L, Audsley J, Murphy DA, Fairley CK, Stoove M, Roth N, Moore R, Tee BK, Puratmaja N, Anderson PL, Leslie D, Grant RM, De Wit J, Wright E; VicPrEP Study Team. Medication adherence, condom use and sexually transmitted infections in Australian preexposure prophylaxis users. *AIDS*. 2017;31(12):1709-14.

90. Ong JJ, Baggaley RC, Wi TE, Tucker JD, Fu H, Smith MK, Rafael S, Anglade V, Falconer J, Ofori-Asenso R, Terris-Prestholt F, Hodges-Mameletzis I, Mayaud P. Global epidemiologic characteristics of sexually transmitted infections among individuals using preexposure prophylaxis for the prevention of HIV Infection: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(12):e1917134.
91. Traeger MW, Cornelisse VJ, Asselin J, Price B, Roth NJ, Willcox J, Tee BK, Fairley CK, Chang CC, Armishaw J, Vujovic O, Penn M, Cundill P, Forgan-Smith G, Gall J, Pickett C, Lal L, Mak A, Spelman TD, Nguyen L, Murphy DA, Ryan KE, El-Hayek C, West M, Ruth S, Batrouney C, Lockwood JT, Hoy JF, Hellard ME, Stoové MA, Wright EJ; PrEPX Study Team. Association of HIV preexposure prophylaxis with incidence of sexually transmitted infections among individuals at high risk of HIV Infection. *JAMA*. 2019;321(14):1380-90.
92. McManus H, Grulich AE, Amin J, Selvey C, Vickers T, Bavinton B, Zablotska I, Vaccher S, Jin F, Holden J, Price K, Yeung B, Cabrera Quichua G, Ogilvie E, McNulty A, Smith D, Guy R. Comparison of trends in rates of sexually transmitted infections before vs after initiation of HIV preexposure prophylaxis among men who have sex with men. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2030806.
93. Ministério da Saúde. Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Painel PrEP de monitoramento de dispensação de PrEP [internet] 2021 [acesso em: 15 jan 2021]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/painel-prep>.

94. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;42(2):377-81.
95. Hiransuthikul A, Sungsing T, Jantarapakde J, Trachunthong D, Mills S, Vannakit R, Phanuphak P, Phanuphak N. Correlations of chlamydia and gonorrhoea among pharyngeal, rectal and urethral sites among Thai men who have sex with men: multicentre community-led test and treat cohort in Thailand. *BMJ Open.* 2019;9(6):e028162.
96. Beyrer C, Crago AL, Bekker LG, Butler J, Shannon K, Kerrigan D, Decker MR, Baral SD, Poteat T, Wirtz AL, Weir BW, Barré-Sinoussi F, Kazatchkine M, Sidibé M, Dehne KL, Boily MC, Strathdee SA. An action agenda for HIV and sex workers. *Lancet.* 2015;385(9964):287-301.
97. Steen R, Chersich M, Gerbase A, Neilsen G, Wendland A, Ndowa F, Akl EA, Lo YR, de Vlas SJ. Periodic presumptive treatment of curable sexually transmitted infections among sex workers: a systematic review. *AIDS.* 2012;26(4):437-45.
98. Argento E, Goldenberg S, Shannon K. Preventing sexually transmitted and blood borne infections (STBBIs) among sex workers: a critical review of the evidence on determinants and interventions in high-income countries. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):212.

-
99. Maxwell S, Shahmanesh M, Gafos M. Chemsex behaviours among men who have sex with men: A systematic review of the literature. *Int J Drug Policy*. 2019;63:74-89.
 100. Dolling DI, Desai M, McOwan A, Gilson R, Clarke A, Fisher M, Schembri G, Sullivan AK, Mackie N, Reeves I, Portman M, Saunders J, Fox J, Bayley J, Brady M, Bowman C, Lacey CJ, Taylor S, White D, Antonucci S, Gafos M, McCormack S, Gill ON, Dunn DT, Nardone A; PROUD Study Group. An analysis of baseline data from the PROUD study: an open-label randomised trial of pre-exposure prophylaxis. *Trials*. 2016;17:163.
 101. Hammoud MA, Vaccher S, Jin F, Bourne A, Haire B, Maher L, Lea T, Prestage G. The new MTV generation: Using methamphetamine, Truvada™, and Viagra™ to enhance sex and stay safe. *Int J Drug Policy*. 2018;55:197-204.
 102. Yadav S, Verma V, Singh Dhanda R, Yadav M. Insights into the toll-like receptors in sexually transmitted infections. *Scand J Immunol*. 2021;93(1):e12954.
 103. Gesink DC, Sullivan AB, Miller WC, Bernstein KT. Sexually transmitted disease core theory: roles of person, place, and time. *Am J Epidemiol*. 2011;174(1):81-9.

104. Kumar S, Haderxhanaj LT, Spicknall IH. Reviewing PrEP's Effect on STI Incidence Among Men Who Have sex with Men-Balancing Increased STI Screening and Potential Behavioral Sexual Risk Compensation. *AIDS Behav.* 2020 Nov 26.
105. Jenness SM, Weiss KM, Goodreau SM, Gift T, Chesson H, Hoover KW, Smith DK, Liu AY, Sullivan PS, Rosenberg ES. Incidence of Gonorrhea and chlamydia following human immunodeficiency virus preexposure prophylaxis among men who have sex with men: a modeling study. *Clin Infect Dis.* 2017;65(5):712-8.
106. Amico KR, Stirratt MJ. Adherence to preexposure prophylaxis: current, emerging, and anticipated bases of evidence. *Clin Infect Dis.* 2014;59 Suppl 1:S55-60.