

PERSPECTIVA – Série “Desmistificando a ciência”

Truvada®: A primeira quimioprofilaxia de pré-exposição aprovada contra a transmissão sexual do HIV

Truvada®: The first approved pre-exposure chemoprophylaxis against sexual transmission of HIV

Enrique Medina-Acosta¹ e Regina Célia de Souza Campos Fernandes²

¹ Mestre e doutor em Parasitologia Médica e Molecular, Professor da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Coordenador do Núcleo de Diagnóstico e Investigação Molecular, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

² Médica pediatra, Mestre em Pediatria, Doutora em Doenças Infecciosas, Professora da Disciplina de Pediatria da Faculdade de Medicina de Campos, Programa Municipal de DST/Aids de Campos dos Goytacazes.

Em 16 de julho de 2012, a Administração de Alimentos e Drogas (FDA) dos Estados Unidos da América aprovou a primeira quimioprofilaxia de pré-exposição contra a transmissão sexual do HIV (vírus da imunodeficiência humana) para homens que fazem sexo com homens e casais sorodiscordantes (FDA NDA no. 021752). Essa consiste da combinação farmacológica, comercializada sob a marca Truvada® (Gilead Sciences Inc.), para uso oral em dose fixa diária, dos antirretrovirais Emtricitabina (FTC, EMTRIVA®; 200mg) e Fumarato de Tenofovir Disoproxil (TDF, Viread®, 300mg) (**Figura 1**). Os ingredientes bioativos desta dose fixa de antirretrovirais atuam como inibidores da transcriptase reversa, que são metabolizados para formar análogos de nucleosídeo (Emtricitabina) ou nucleotídeo (Tenofovir)¹. Portanto, Truvada®, previne o estabelecimento do HIV nas células do hospedeiro e com isso a sua multiplicação no corpo.

Truvada® não é um novo produto. Ele foi aprovado pelo FDA em 2004 para uso em combinação com outros medicamentos para o tratamento de adultos infectados pelo HIV e crianças maiores de 12 anos infectadas pelo HIV via transmissão materno-infantil. O seu novo uso na profilaxia pré-exposição é destinado a prevenir a transmissão sexual do HIV para pessoas que não possuem o HIV, mas que têm comportamento sexual de alto risco. Busca-se com essa medida reduzir o número de novas infecções. Ele deve ser administrado uma vez por dia para reduzir o risco de transmissão

sexual do vírus. O regime não deve ser entendido como uma substituição das medidas de prevenção. Assim, ele deverá ser administrado em combinação com outras medidas de prevenção (uso correto e consistente de preservativo, aconselhamento de redução de risco, testagem regular de HIV e tratamento de qualquer outra doença sexualmente transmissível) para impedir efetivamente a transmissão do HIV entre adultos com comportamento de alto risco. A relevância deste novo uso do Truvada® está em que é melhor prevenir a infecção pelo HIV do que tratar por toda a vida uma infecção pelo HIV.

É importante frisar que a evidência da eficácia da profilaxia antirretroviral de pré-exposição em humanos é recente e emerge de um número limitado de estudos clínicos (**Tabela 1**). Quatro estudos geraram dados entusiastas quanto à eficácia e segurança da administração em regime profilático de TDF, com ou sem FTC, contra a infecção pelo HIV. O uso tópico de TDF em gel vaginal foi moderadamente efetivo na prevenção da infecção pelo HIV em mulheres jovens². O uso de TDF em gel vaginal especialmente em mulheres que não conseguem com êxito negociar a monogamia mútua ou o uso de preservativo poderia ser uma importante medida adicional de prevenção. Administração oral de TDF/FTC foi efetiva na prevenção contra a infecção pelo HIV tanto em homens que fazem sexo com homens e em mulheres transgêneras que fazem sexo com homens³, quanto em casais sorodiscordantes⁴ e homens

Autor para correspondência: Enrique Medina-Acosta, Núcleo de Diagnóstico e Investigação Molecular, sede Hospital Escola Álvaro Alvim, Rua Barão da Lagoa Dourada 409, Prédio novo, 1º andar, Pelinca, Campos dos Goytacazes CEP 28035-010, Tel/Fax: (022) 2726 6758; E-mail: quique@uenf.br

e mulheres heterossexuais⁵. Esses estudos também deixaram evidente que há uma relação direta entre a adesão ao tratamento e a eficácia na prevenção da transmissão do HIV. Também crucial para o êxito da profilaxia antirretroviral de pré-exposição é a baixa resistência ao TDF e FTC, observada principalmente durante o início da profilaxia em pacientes com infecção aguda pelo HIV¹.

Porém, decisivo para uma apreciação compreensiva do potencial uso do Truvada® em outras populações é a evidência contrária gerada em dois estudos, interrompidos por falta de eficácia⁶⁻¹⁰ e elevada toxicidade renal e hepática em mulheres⁶. Todavia, dois outros estudos ainda não foram concluídos^{9,10}.

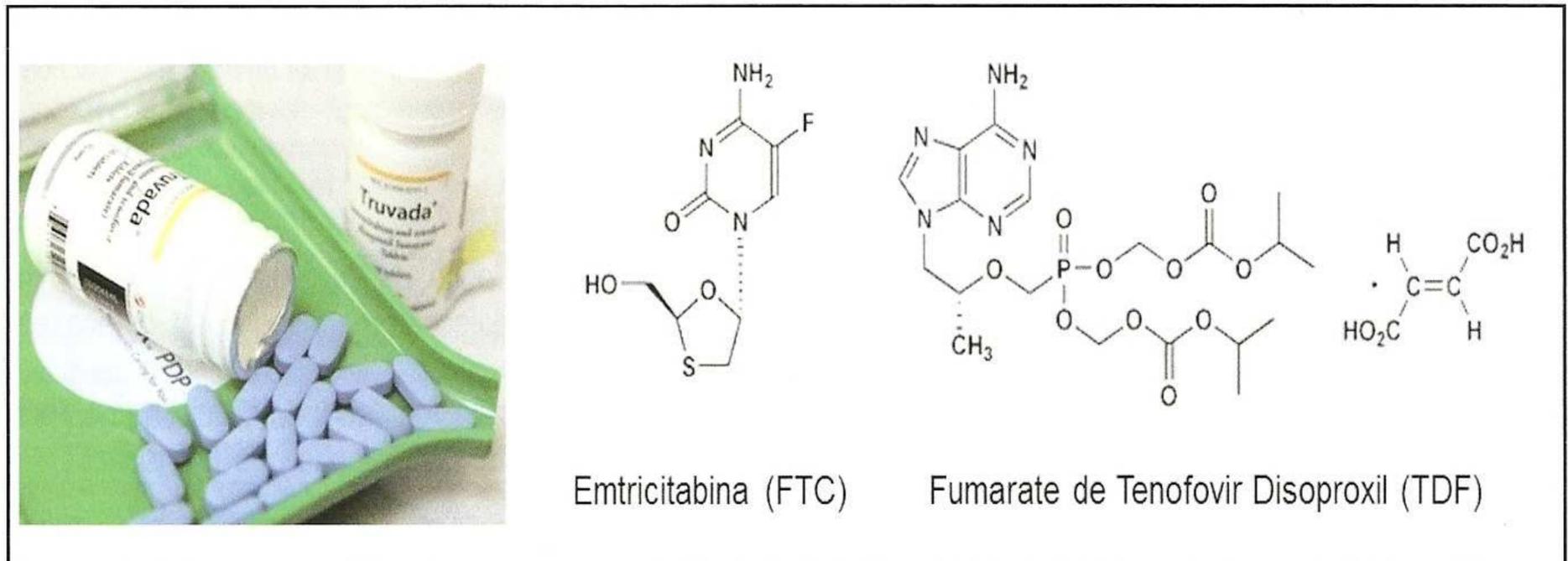


Figure 1. Os ingredientes ativos no Truvada® são os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeo (TDF) ou nucleosídeo (FTC). Fonte: <http://www.rxlist.com/viread-drug.htm>.

Tabela 1. A evidência da eficácia da profilaxia antirretroviral de pré-exposição em humanos

Estudo	Regime quimioprofilático	Eficácia *	Referência
CAPRISA 004	Administração pericoital de 1% TDF em gel vaginal	Moderada: 39% em mulheres jovens	2
iPrEx	Administração oral, diária do Truvada®	Moderada: 44% em homens que fazem sexo com homens e mulheres transgêneras que fazem sexo com homens.	3
Partners PrEP	Administração oral, diária de TDF no parceiro HIV-soronegativo	Elevada: 67% em casais HIV sorodiscordantes	4
Partners PrEP	Administração oral, diária do Truvada® no parceiro HIV-soronegativo	Elevada 75%, em casais heterossexuais HIV sorodiscordantes	4
TDF2	Administração oral, diária do Truvada®	Elevada: 62,2%, em homens e mulheres jovens	5
FEM-PrEP	Administração oral, diária do Truvada®	Interrompido por falta de eficácia e elevada toxicidade renal e hepática em mulheres	6
VOICE	Administração diária de 1% TDF em gel e TDF oral	Interrompido por falta de eficácia em mulheres	7-10
VOICE	Administração oral, diária do Truvada®	Ainda não concluído: em mulheres	9,10
Bangkok Tenofovir	TDF oral	Ainda não concluído: em usuários de drogas injetáveis	10,11

* Redução de risco de transmissão do HIV

Efeitos adversos

Nos estudos clínicos sobre o uso profilático do Truvada® os efeitos adversos mais frequentes foram dor abdominal, dor de cabeça e perda de peso²⁻⁶. Porém, a segurança do tratamento profilático, diário, prolongado com o Truvada®, incluindo o seu efeito na densidade mineral óssea ainda não foi estabelecida. Contudo, em estudos clínicos sobre o tratamento da infecção pelo HIV, o uso contínuo do Truvada® causou sérios efeitos adversos, principalmente em pacientes com história de doenças ósseas e do fígado^{12,13}. Os efeitos observados foram moderados e reversíveis após descontinuação da medicação. Esses incluem acidose láctica, toxicidade mitocondrial, toxicidade hepática, lipoatrofia, anemia, miopatia, neuropatia periférica e pancreatite. Também é recomendado que os indivíduos sob profilaxia com o Truvada® sejam testados para hepatite B, devido aos relatos de complicação dessas infecções em indivíduos positivos para HIV e hepatite B quando o tratamento com Truvada® é interrompido^{12,13}.

Em maio de 2012, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) registrou o Truvada® no Brasil. Portanto, sua comercialização em solo brasileiro está autorizada. Isso não significa que o Truvada® passará automaticamente a ser usado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) na prevenção em pessoas HIV-negativas ou para ou no tratamento das HIV-positivas. Isso porque, apesar das evidências da sua eficácia em quatro estudos clínicos, ainda não está claro como a profilaxia pré-exposição seria aplicada em uma ação de saúde pública no Brasil.

Sumário

Entendendo o propósito da quimioprofilaxia de pré-exposição

• O objetivo da profilaxia antirretroviral de pré-exposição é reduzir o risco de infecção pelo HIV via transmissão sexual em adultos que não estão infectados, porém que se encontram sob elevado risco devido à exposição frequente a pessoas infectadas pelo HIV.

• A quimioprofilaxia de pré-exposição aprovada pelo FDA consiste da combinação farmacológica, para uso oral, dos antirretrovirais Fumarato de Tenofovir Disoproxil (TDF, Viread®) e Emtricitabina (FTC), comercializada sob a marca Truvada®.

• Os estudos demonstram que a administração do Truvada® não tem eficácia de 100% na prevenção da infecção pelo HIV e assim seu uso no regime de profilaxia antirretroviral de pré-exposição tem que ser em combinação com práticas de sexo seguro.

A profilaxia com o Truvada® não pode substituir as práticas sexuais seguras.

REFERÊNCIAS

1. Clercq ED. Pre-exposure chemoprophylaxis of HIV infection: quo vadis? *Biochem Pharmacol* 2012; 83: 567-73.
2. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science* 2010; 329: 1168-74.
3. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010; 363: 2587-99.
4. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, et al. Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. *N Engl J Med* 2012;
5. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, et al. Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012; [Epub ahead of print];
6. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *N Engl J Med* 2012;
7. McEneaney R. PrEP trial in women halted due to doubts that it could show efficacy. *IAVI Rep* 15: 21.
8. McEneaney R. Oral tenofovir arm of VOICE trial discontinued early. *IAVI Rep* 15: 21.
9. Quinones-Mateu ME and Vanham G. HIV microbicides: where are we now? *Curr HIV Res* 2012; 10: 1-2.
10. Naswa S and Marfatia YS. Pre-exposure prophylaxis of HIV. *Indian J Sex Transm Dis* 2011; 32: 1-8.
11. Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, Sangkum U, Chuachoowong R, et al. Enrollment characteristics and risk behaviors of injection drug users participating in the Bangkok Tenofovir Study, Thailand. *PLoS One* 2011; 6: e25127.
12. Gilead_Sciences_Inc, *TRUVADA Medication Guide*. 2012. Data de acesso: Julho 29. Foster City, CA, USA. Disponível online: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM312307.pdf>.
13. Gilead_Sciences_Inc, *TRUVADA: highlights of prescribing information*. 2012. Data de acesso: 29 de julho. Foster City, CA, USA. Disponível online: http://www.gilead.com/pdf/truvada_pi.pdf.