

TRATAMENTO COMO PREVENÇÃO

Ricardo Jorge Camacho

Centro de Malária e outras Doenças tropicais, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa

Rega Institute for Medical Research, Katholieke Universiteit Leuven, Bélgica

Tratamento como prevenção

1. Em indivíduos não infectados

- PEP (post-exposure prophylaxis, profilaxia pós-exposição)
- PrEP (Pre-exposure prophylaxis, profilaxia pré exposição)

Pretendem impedir a infecção

2. Em doentes infectados pelo HIV

- TasP (treatment as prevention, tratamento como prevenção)

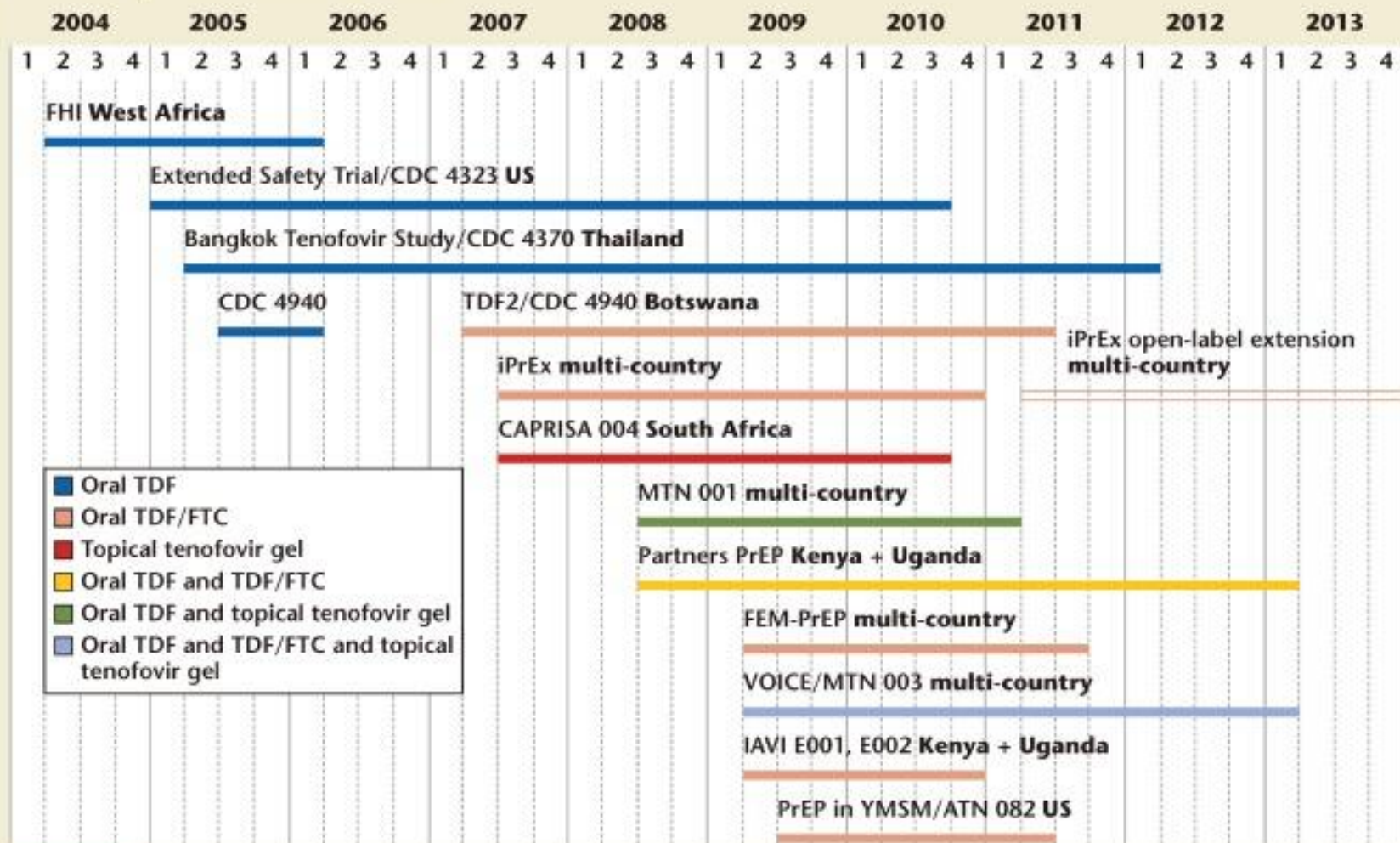
Pretende impedir a transmissão

Profilaxia pós-exposição

- Eficácia máxima entre as 2 e as 4 horas após o possível contacto com o HIV
- Perde a eficácia se não for aplicada nas primeiras 48 horas
- Limitada ao contexto ocupacional, com eventuais excepções

PrEP: Profilaxia pré-exposição

Oral and Topical PrEP Trials Timeline*



May 2011

* The trial end-dates listed in this table are estimates. Due to the nature of clinical trials the actual dates may change. AVAC will continue to monitor trial progress and will update the timeline accordingly. To view or download an updated timeline visit www.avac.org/prep.

Estudo	População	Número	Fármacos	Duração	RR	Custo por Infecção evitada/ano
CAPRISA 04	Mulheres África do Sul	889	Gel 1% TDF	30 meses	39%	
iPrEx	MSM	2.499	TDF+FTC	36 meses	42%	357.429 € (*)
Partners PrEP	Casais serodiscordantes	4.758	TDF TDF+FTC	24 meses	67% 75%	226.286 € 323.897 € (*)
TDF2	Heterossexuais (Botswana)	1.200	TDF+FTC	24 meses	63%	352.867 € (*)
Bangkok TDF	UDEV (maioritariamente homens)	2.413	TDF	48 meses	49%	376.250 € (*)
FEM-PrEP	Mulheres, África	(3.900) 1951	TDF+FTC	Terminado Prematura- mente	N	
VOICE 003	Mulheres, vários países Africanos	5.029	TDF+FTC TDF Gel 1% TDF	Terminado Terminado Terminado	N N N	

(*) assumindo um custo anual da PrEP de 8.000 (TDF+FTC) e 5.000 (TDF) Euros

Redução do risco dependente da adesão.

- Estudo iPrEx:
 - Adesão > 90%RR: 68%
 - Adesão 50 – 90%RR: 34%
 - Adesão < 50%RR: 16%
- Estudo CAPRISA 04: apenas 40% das mulheres envolvidas no estudo utilizou o gel em pelo menos 50% das ocasiões

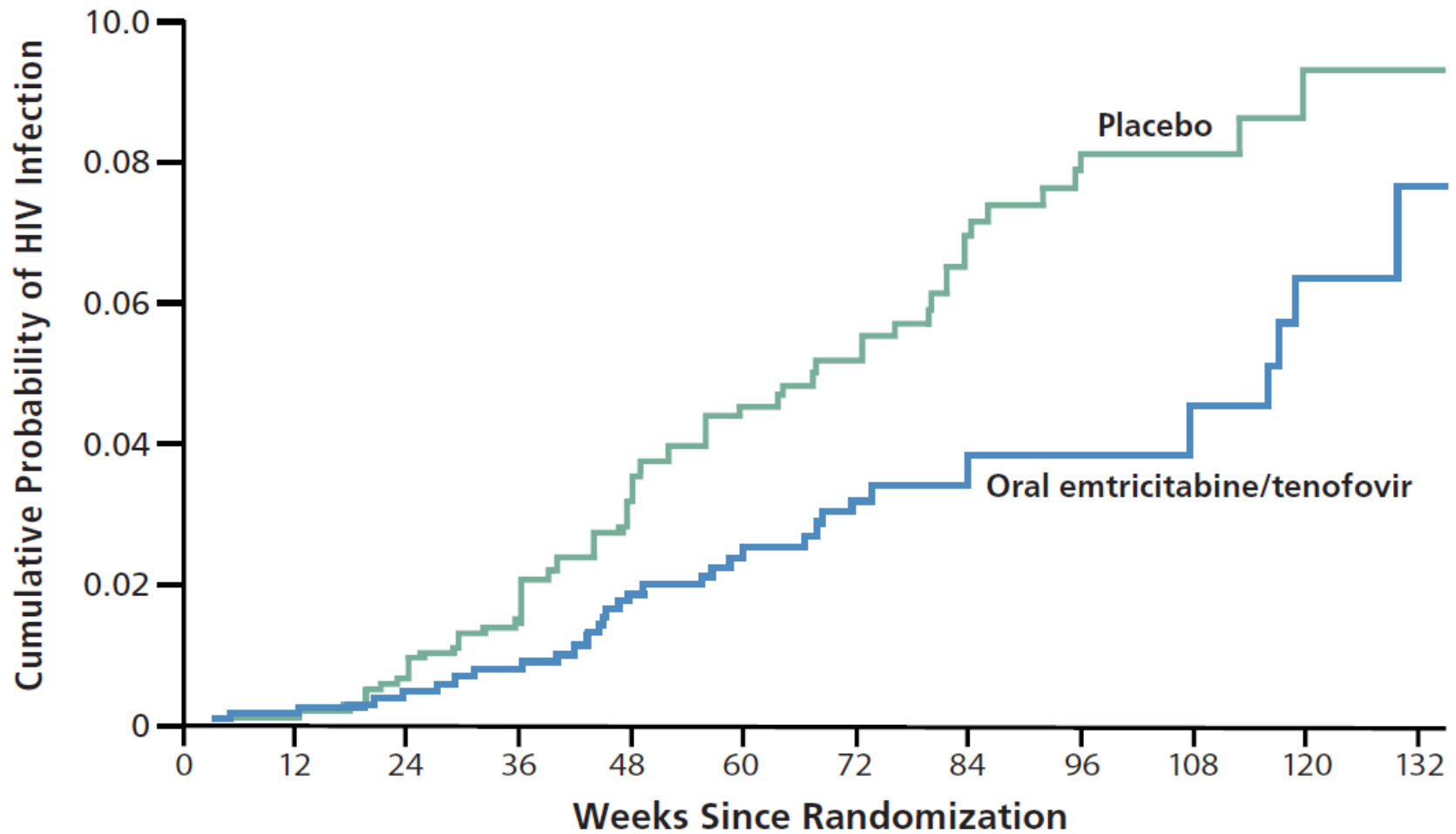


Figure 2. Probability of HIV infection in men who have sex with men (MSM) receiving emtricitabine/tenofovir or placebo in the iPrEx (Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men) trial. Adapted from Grant et al.⁵

Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. *N Engl J Med*. 2010;363:2587-2599.

Before prescribing PrEP	Follow-Up Assessments	Frequency
Document negative HIV antibody test. Test for HIV RNA if signs/symptoms suggesting acute HIV infection are present.	Serial HIV antibody testing.	At least every 2–3 months. If HIV-infected, discontinue PrEP, obtain HIV resistance testing and link to HIV care.
Screen and treat for STDs: serologic testing for syphilis and NAATs for <i>Neisseria gonorrhoeae</i> and <i>Chlamydia trachomatis</i> from appropriate mucosal sites.	Rescreening and treatment for STDs.	With any signs/symptoms of STD; at least every 6 months if asymptomatic.
Screen for hepatitis B infection. Vaccinate against hepatitis B if susceptible. If active hepatitis B exists, document baseline aminotransferase levels and consider using TDF-FTC for hepatitis B treatment and PrEP.	Monitor for signs/symptoms of hepatic inflammation and increases in aminotransferase levels. Avoid sudden discontinuation of TDF-FTC.	At least every 2–3 months. If discontinuing TDF-FTC, consider continuing treatment of hepatitis B with appropriate regimen.
Document calculated creatinine clearance ≥ 60 mL/minute.	Repeat renal function testing.	Three months after initiation, then yearly.
Behavioral risk assessment to confirm individual is at ongoing high risk for HIV acquisition. Provide risk reduction counseling and condoms.	Repeat risk assessment, counseling and provision of condoms.	Every visit; at least every 2–3 months.
Adherence counseling	Adherence assessment. Provide counseling and support as needed.	Every visit; at least every 2–3 months.

D Krakower, KH Mayer, Ann Intern Med, 2012

PrEP: possíveis problemas

- Diminuição da adesão ao longo do tempo
- Eficácia a longo prazo desconhecida
- Eficácia com uso intermitente desconhecida
- Alteração dos comportamentos de risco (desinibição)
- Selecção de resistência
- Toxicidade (renal, densidade óssea)
- Relação custo/benefício

TasP

Tratamento como prevenção

TasP: prevenção da transmissão vertical

- ‘The effect of HAART on HIV transmission has been shown in studies of vertical transmission in resource-rich and resource poor settings’.

De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, et al. Prevention of mother-to child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA* 2000; **283**: 1175–82.

TasP: prevenção da transmissão vertical

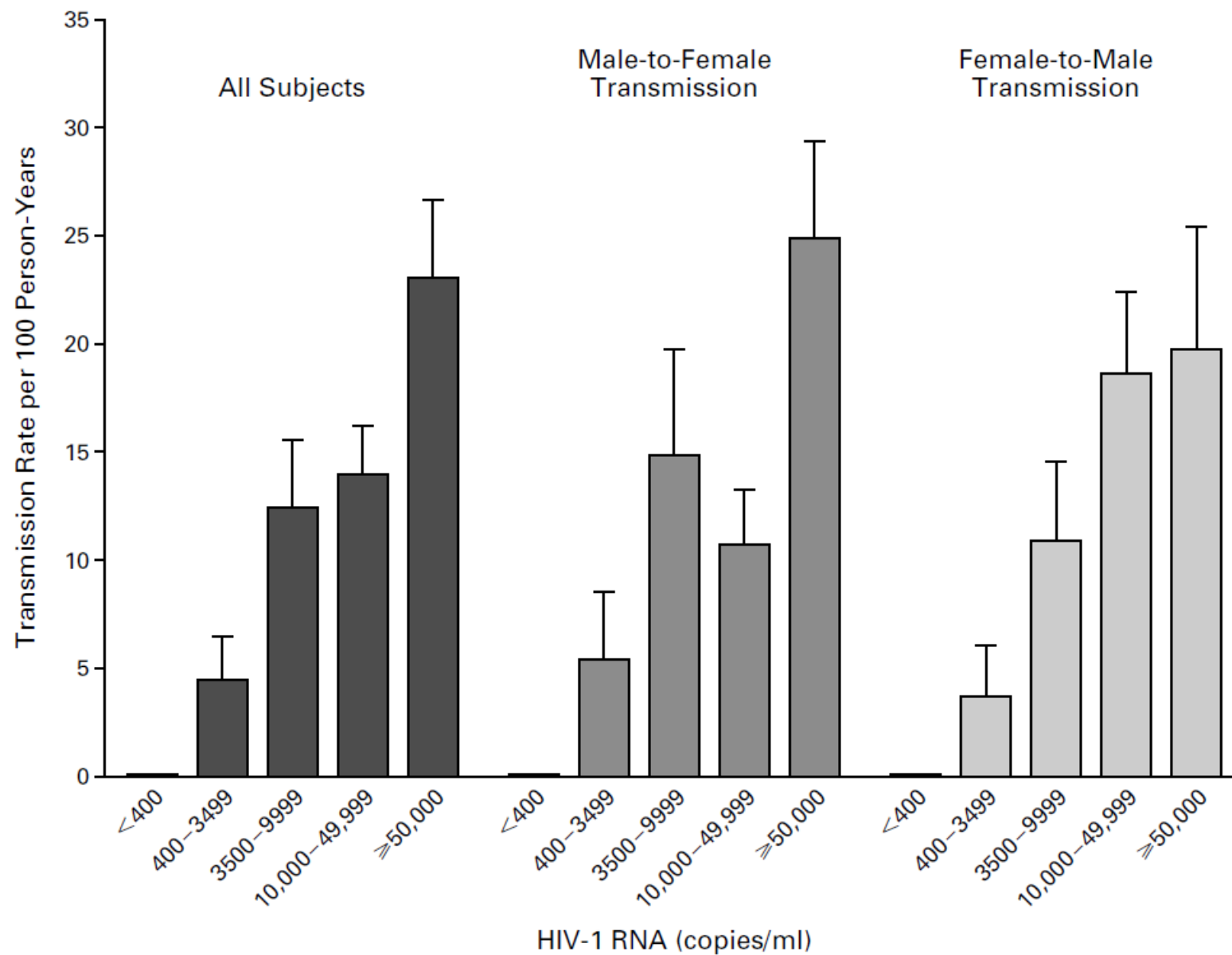
- Teste voluntário em grávidas
- Tratamento apropriado em caso de teste positivo
- Virtual eliminação da transmissão vertical nos países de maiores recursos

VIRAL LOAD AND HETEROSEXUAL TRANSMISSION OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS TYPE 1

TC Quinn, MJ Wawer, N Sewankambo, D Serwadda, Chuanjun Li, F Wabwire-Mangen, MO Meehan, T Lutalo, RH Gray, for the Rakai Project Study Group

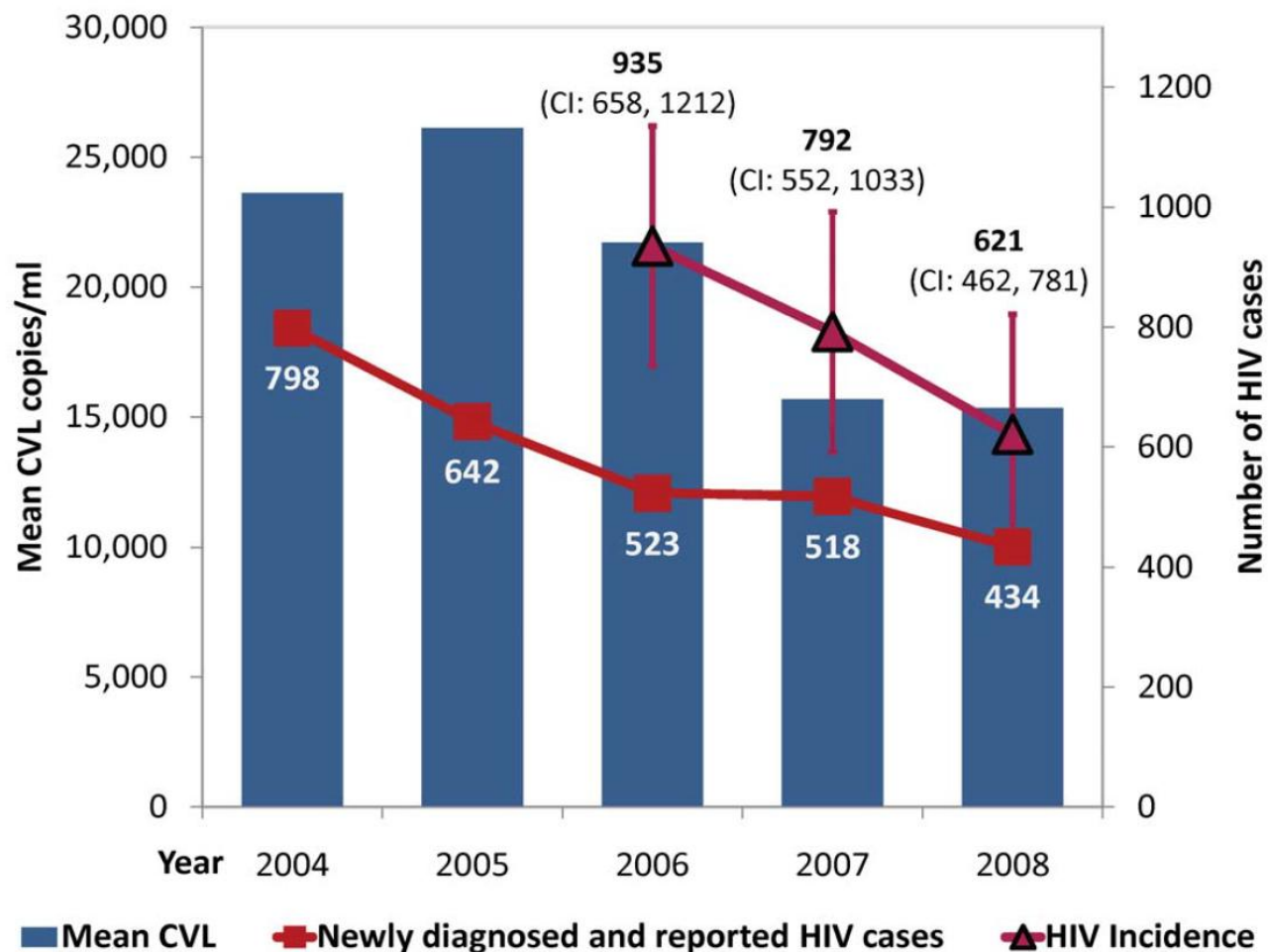
N Engl J Med 2000;342:921-9.

- 415 casais serodiscordantes em relações estáveis
- Monitorização durante 30 meses
- 90 seroconversões durante o período de estudo



TC Quinn et al, N Engl J Med 2000;342:921-9.

Community Viral Load and HIV incidence: San Francisco



Moupali Das^{1,2*}, Priscilla Lee Chu¹, Glenn-Milo Santos¹, Susan Scheer¹, Eric Vittinghoff², Willi McFarland^{1,2}, Grant N. Colfax^{1,2}



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

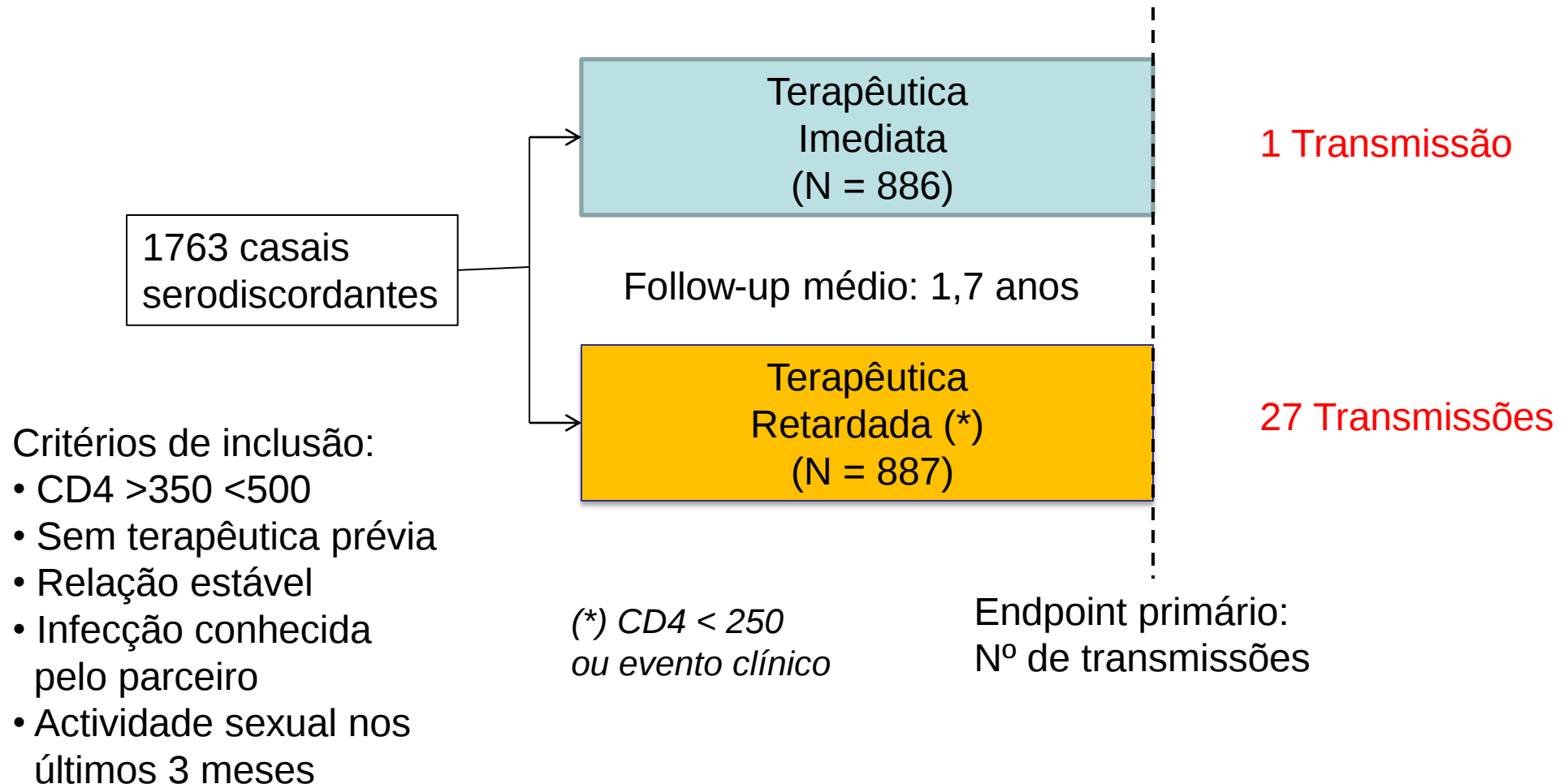
AUGUST 11, 2011

VOL. 365 NO. 6

Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy

Myron S. Cohen, M.D., Ying Q. Chen, Ph.D., Marybeth McCauley, M.P.H., Theresa Gamble, Ph.D., Mina C. Hosseinipour, M.D., Nagalingeswaran Kumarasamy, M.B., B.S., James G. Hakim, M.D., Johnstone Kumwenda, F.R.C.P., Beatriz Grinsztejn, M.D., Jose H.S. Pilotto, M.D., Sheela V. Godbole, M.D., Sanjay Mehendale, M.D., Suwat Chariyalertsak, M.D., Breno R. Santos, M.D., Kenneth H. Mayer, M.D., Irving F. Hoffman, P.A., Susan H. Eshleman, M.D., Estelle Piwowar-Manning, M.T., Lei Wang, Ph.D., Joseph Makhema, F.R.C.P., Lisa A. Mills, M.D., Guy de Bruyn, M.B., B.Ch., Ian Sanne, M.B., B.Ch., Joseph Eron, M.D., Joel Gallant, M.D., Diane Havlir, M.D., Susan Swindells, M.B., B.S., Heather Ribaud, Ph.D., Vanessa Elharrar, M.D., David Burns, M.D., Taha E. Taha, M.B., B.S., Karin Nielsen-Saines, M.D., David Celentano, Sc.D., Max Essex, D.V.M., and Thomas R. Fleming, Ph.D., for the HPTN 052 Study Team*

HPTN 052

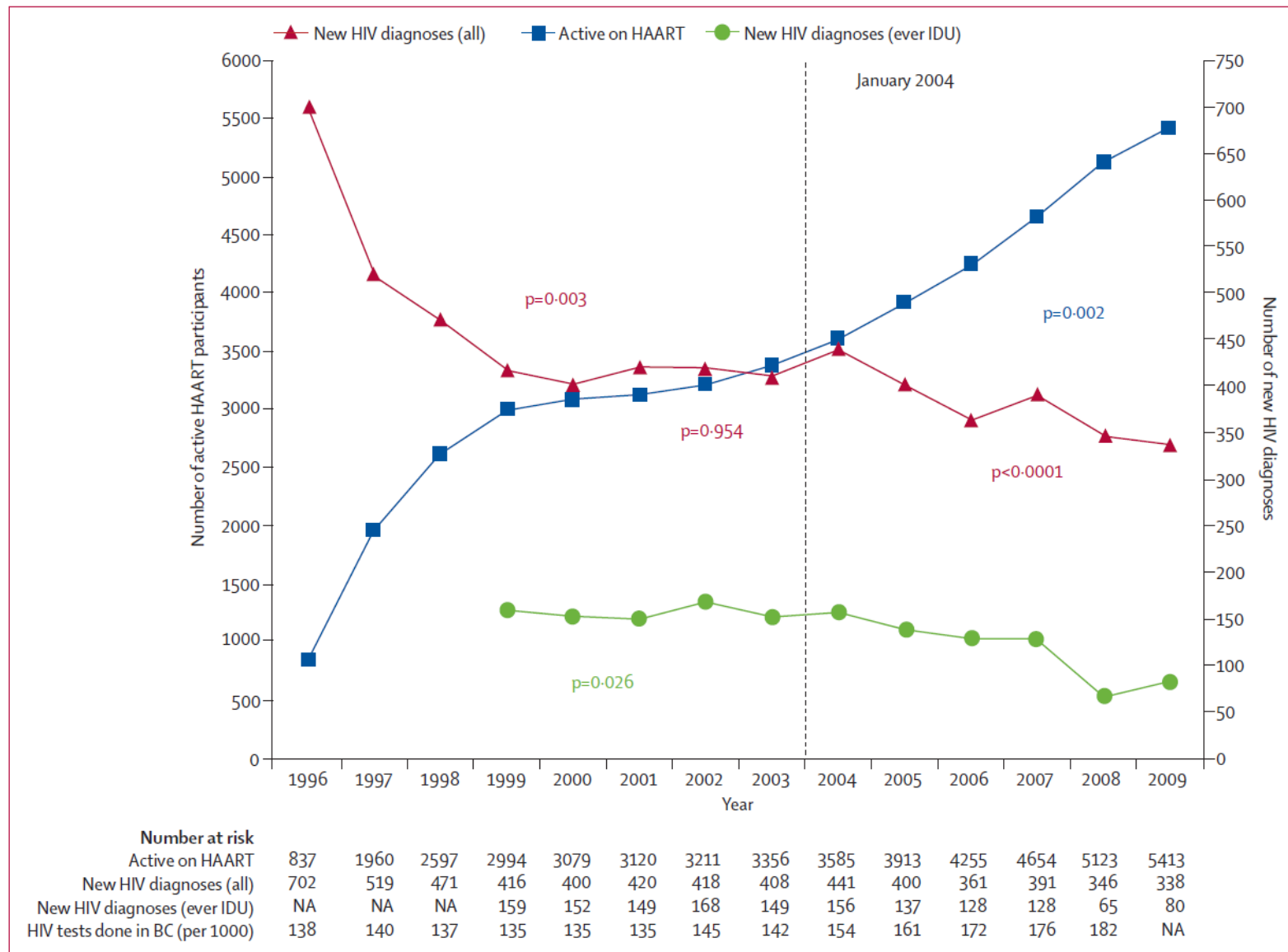


MS Cohen et al, 2011, N Engl J Med 365;6

[Medscape Medical News](#)

Early ART for HIV 'Very Cost-Effective,' Researchers Find
October 30, 2013

Diagnósticos e TAR



J Montaner, V Lima et al: Lancet 2010; 376: 532–39

British Columbia Centre of Excellence in HIV/AIDS

- Entre 1996 e 2009, o número de doentes sob TAR aumentou de 837 para 5413;
- O número de diagnósticos diminuiu de 702 para 338 no mesmo período
- Por cada 100 novos doentes sob TAR, o número de novos casos decresce 3%; por cada 1 $\log_{10}$ de descida da carga viral comunitária, o número de novos casos decresce 14%

Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model

Reuben M Granich, Charles F Gilks, Christopher Dye, Kevin M De Cock, Brian G Williams

Lancet 2009; 373: 48–57

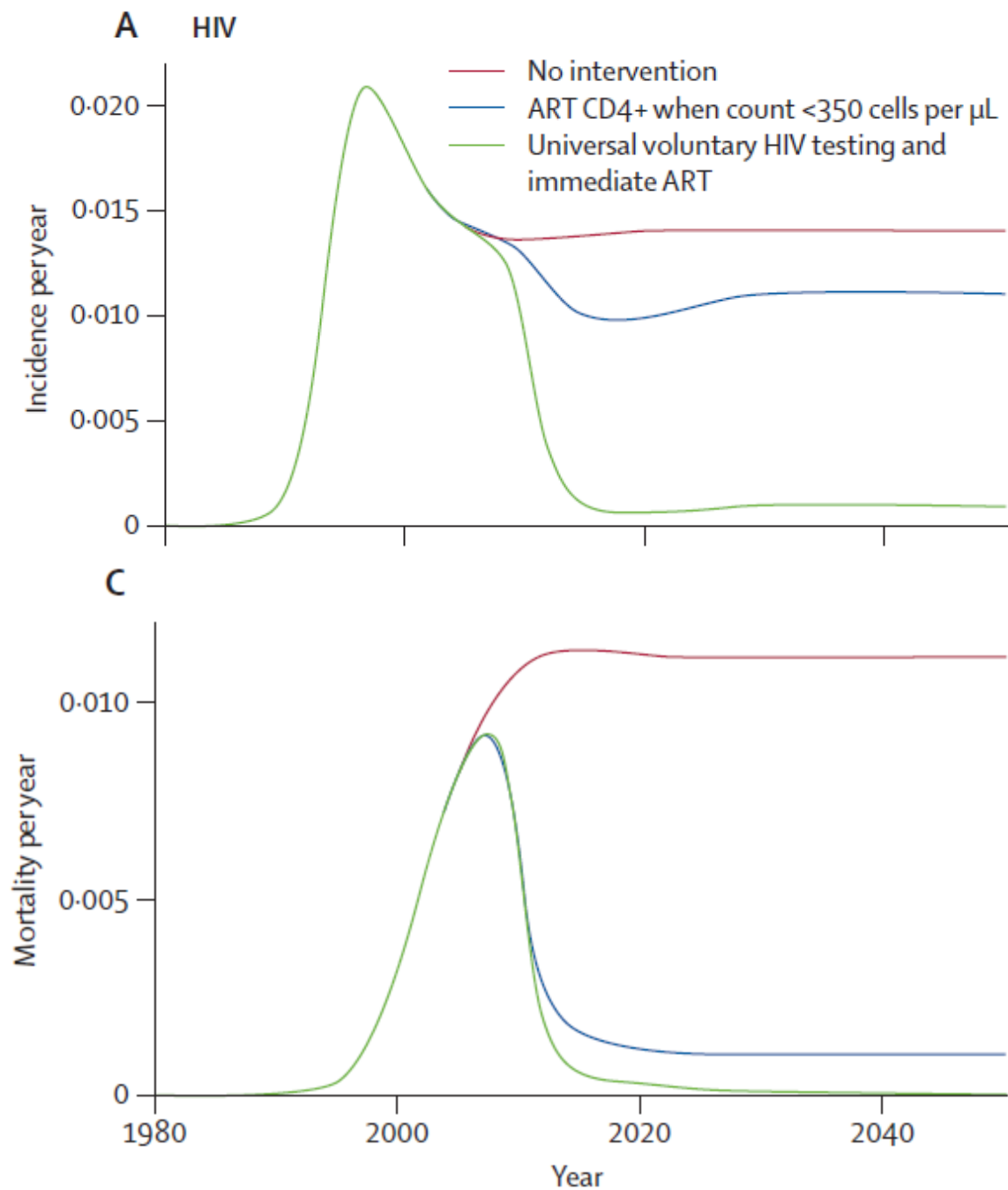
- R_0 (número de infecções secundárias resultantes de uma infecção primária) < 1

May RM, Anderson RM Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1988; 321: 565–607.

- Eliminação do HIV: redução da incidência < 1 caso por mil habitantes/ano
- Para atingir este objectivo: todos os adolescentes e adultos testados 1 vez por ano e início imediato da terapêutica em todos os infectados

Outras estratégias

- Começar terapêutica quando $CD4 < 200$ células/mm³ :
redução de $R_0 = 4$
- Começar terapêutica quando $CD4 < 350$ células/mm³:
redução de $R_0 = 3$
- Começar terapêutica quando $CD4 < 500$ células/mm³:
redução de $R_0 = 2,5$



3 Cenários:

Incidência

3 Cenários:

Mortalidade

Custos

- Nos primeiros 6 anos: triplicação de custos em relação ao modelo actual
- Diminuição de custos a partir dos primeiros 6 anos (diminuição do número de novos casos)
- Depois de 20 anos, os custos da nova estratégia serão inferiores aos de iniciar a terapêutica quando $CD4 < 350$ células mm^3

Benefícios

- Teste voluntário e universal e tratamento imediato podem reduzir o estigma associado à infecção HIV
- Redução significativa da incidência de doenças associadas à infecção HIV, nomeadamente a tuberculose
- Monitorização clínica simplificada
- Redução da mortalidade associada ao diagnóstico tardio
- Prevenção efectiva da transmissão vertical, extensível ao período de aleitamento
- Redução de custos a longo prazo

Possíveis problemas

- Intervenção médica dirigida para a saúde pública e não para o doente individual
- Casos em que a toxicidade da terapêutica supera os benefícios da mesma (perda de qualidade de vida, adesão)
- Estratégia baseada em doentes que se sentem bem, eventualmente pouco motivados para um início precoce da terapêutica
- Efeito do tratamento nos comportamentos de risco

Possíveis problemas

- Aceitabilidade pela população em geral
- Capacidade dos sistemas de saúde
- Regimes terapêuticos
 - *Tolerabilidade*
 - *Toxicidade*
- Resistência aos ARVs
- Segundas e terceiras linhas terapêuticas duráveis
- Aumento do estigma para doentes infectados sob TasP

Problemas éticos

- A coacção deve ser evitada (necessária protecção da abordagem voluntária e dos direitos individuais)
- Manutenção da confidencialidade

[Trials](#). 2013 Jul 23;14:230. doi: 10.1186/1745-6215-14-230.

Evaluation of the impact of immediate versus WHO recommendations-guided antiretroviral therapy initiation on HIV incidence: the ANRS 12249 TasP (Treatment as Prevention) trial in Hlabisa sub-district, KwaZulu-Natal, South Africa: study protocol for a cluster randomised controlled trial.

[Iwuji CC](#), [Orne-Gliemann J](#), [Tanser F](#), [Boyer S](#), [Lessells RJ](#), [Lert F](#), [Imrie J](#), [Bärnighausen T](#), [Rekacewicz C](#), [Bazin B](#), [Newell ML](#), [Dabis F](#); [ANRS 12249 TasP Study Group](#).

Source

Africa Centre for Health and Population Studies, University of KwaZulu-Natal, Somkhele, KwaZulu-Natal, South Africa. ciwuji@africacentre.ac.za

TRIAL REGISTRATION:

Clinicaltrials.gov: NCT01509508; South African Trial Register: DOH-27-0512-3974.

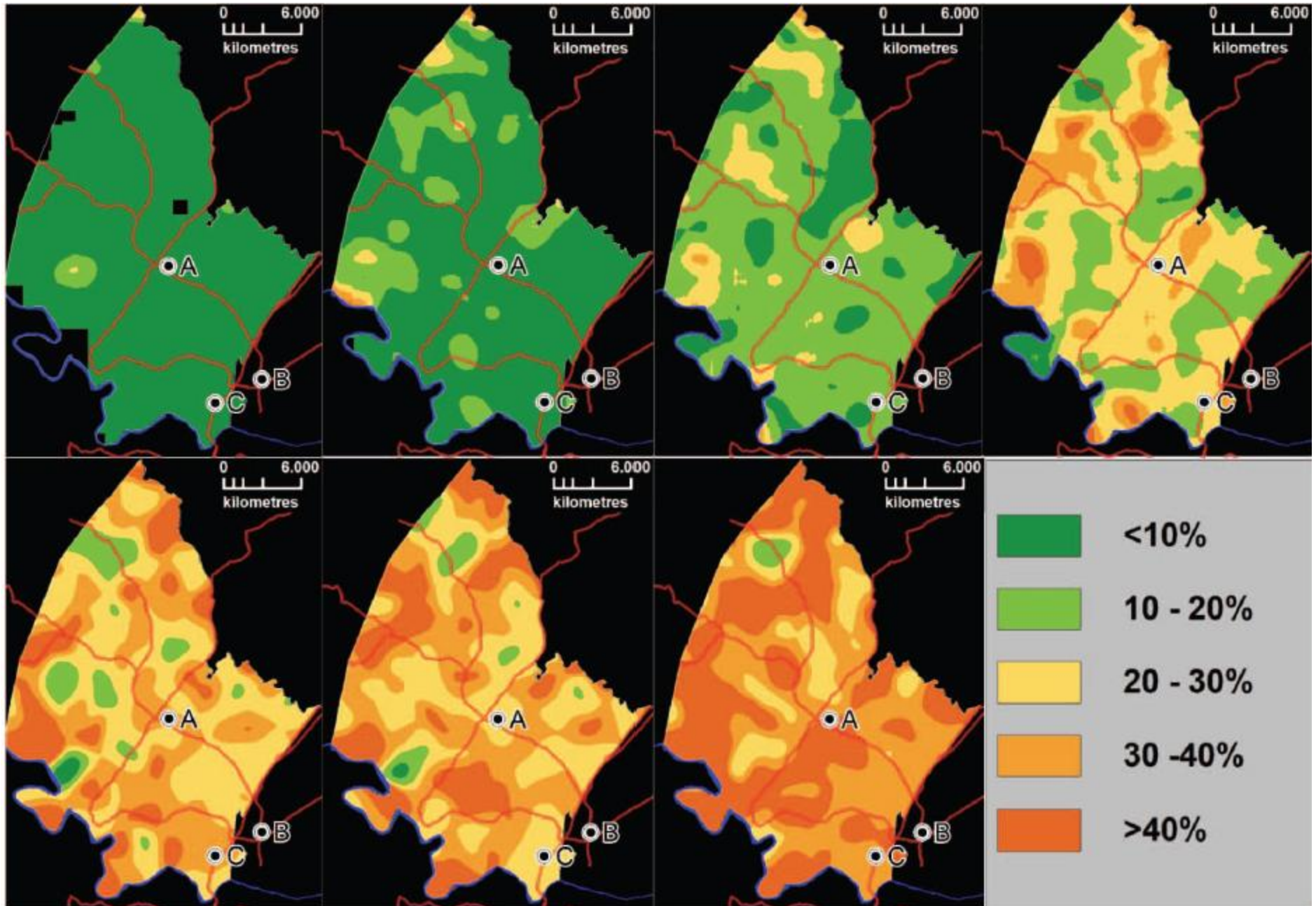
High Coverage of ART Associated with Decline in Risk of HIV Acquisition in Rural KwaZulu-Natal, South Africa

Frank Tanser, Till Bärnighausen, Erofili Grapsa, Jaffer Zaidi, Marie-Louise Newell

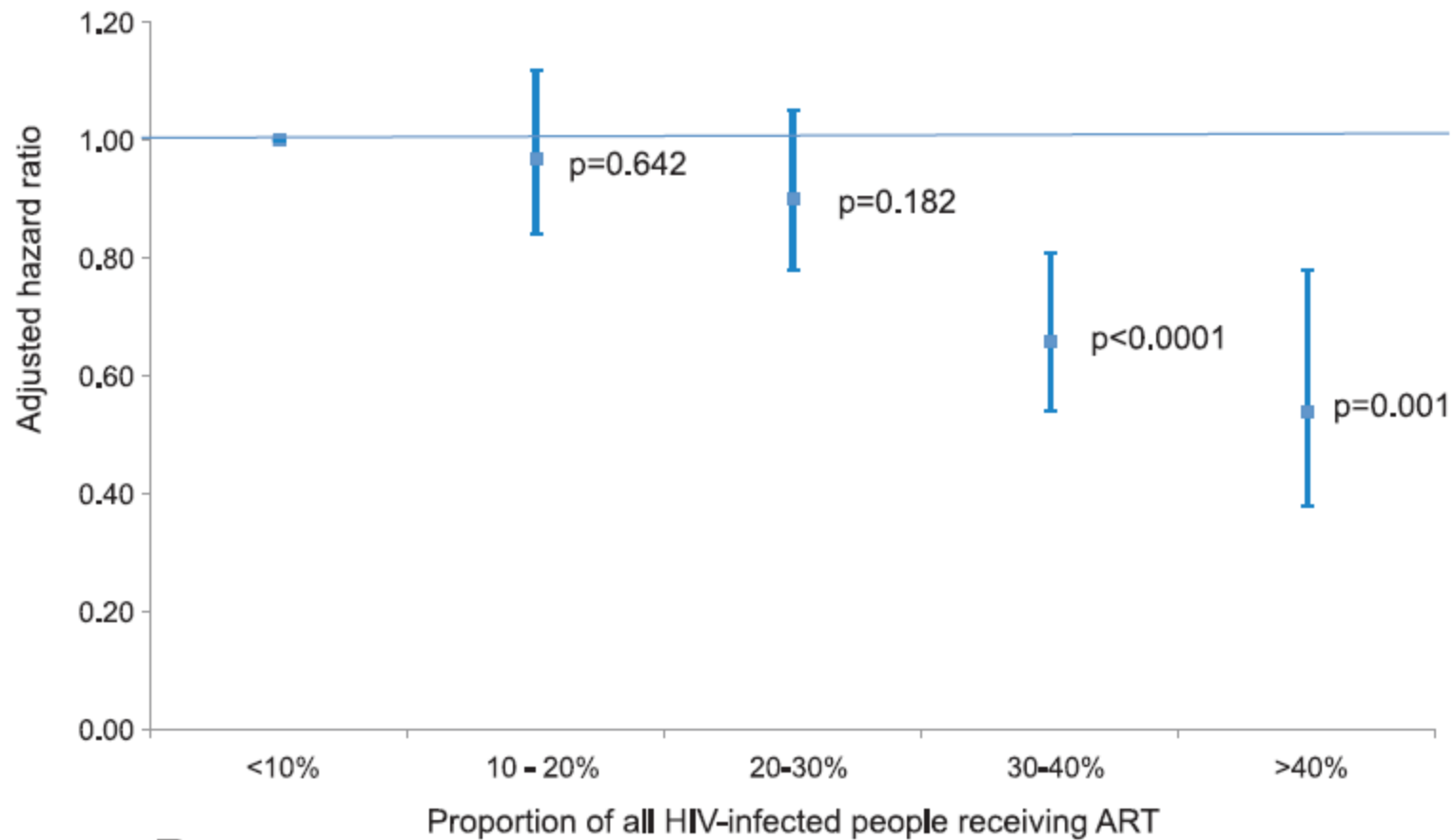
22 FEBRUARY 2013 VOL 339 SCIENCE

- Região de alta prevalência (10 - >30%)
- 16.667 indivíduos seronegativos testados anualmente para HIV entre 2004 e 2011
 - *Consentimento no 1º ano: 50%*
 - *Consentimento no 5º ano: > 80%*
- 1.413 seroconversões observadas no período do estudo

Cobertura Terapêutica ARV, 2004 - 2011



Probabilidade de infecção HIV



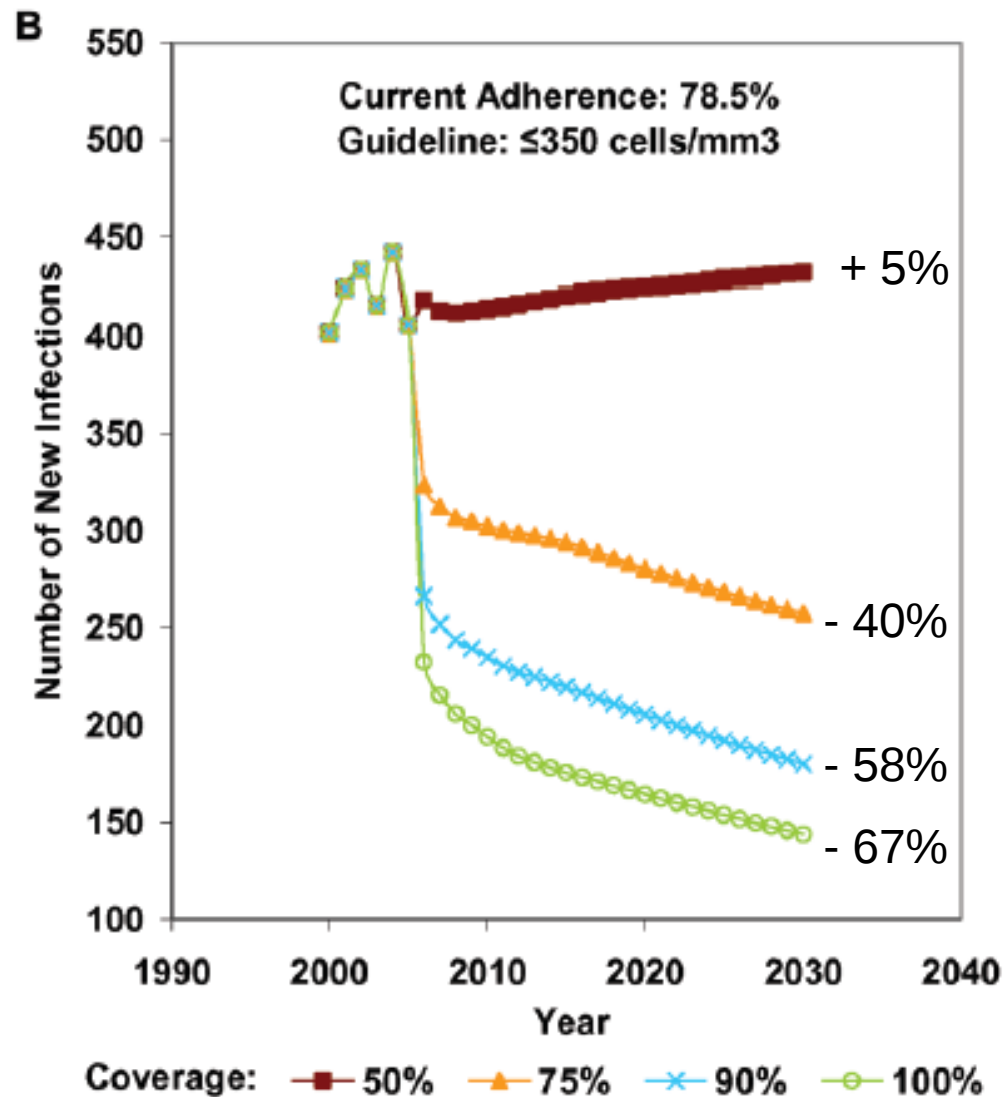
Expanded Access to Highly Active Antiretroviral Therapy: A Potentially Powerful Strategy to Curb the Growth of the HIV Epidemic

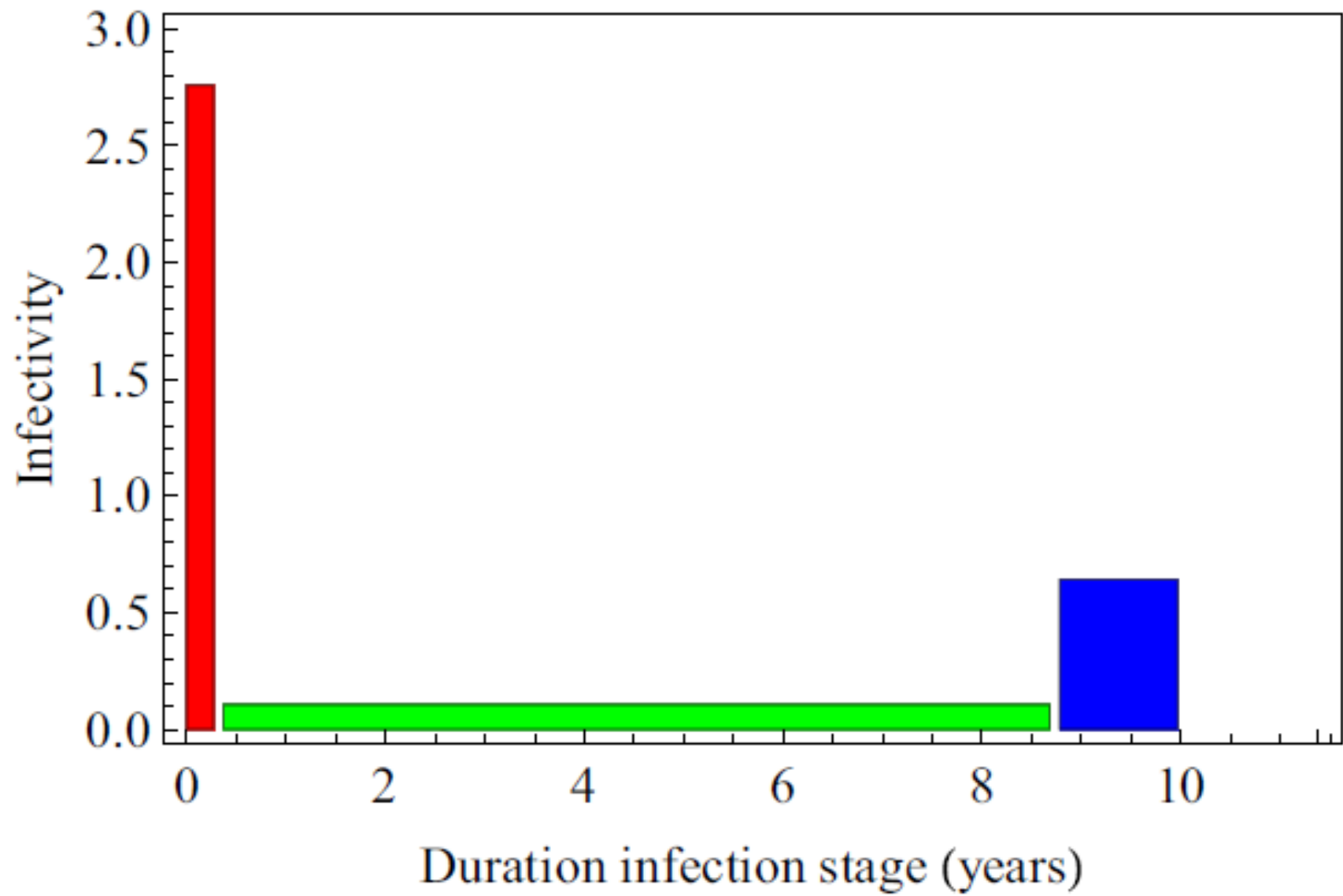
Viviane D. Lima, Karissa Johnston, Robert S. Hogg, Adrian R. Levy, P. Richard Harrigan, Aranka Anema, and Julio S. G. Montaner

The Journal of Infectious Diseases 2008; 198:59–67

- British Columbia Centre of Excellence in HIV/AIDS: realidade mais próxima da portuguesa
- Qualidade dos dados
- Modelo calibrado para incluir diferentes grupos de transmissão, resistência aos ARVs, diferentes níveis de adesão
- Tenta quantificar a diminuição da incidência da infecção HIV, não a sua eliminação

Diminuição da incidência com o aumento da cobertura ART





M Kretzschmar et al, PNAS 2013

HIV Treatment as Prevention: Debate and Commentary— Will Early Infection Compromise Treatment-as-Prevention Strategies?

Myron S. Cohen, Christopher Dye, Christophe Fraser, William C. Miller, Kimberly A. Powers, Brian G. Williams

PLoS Medicine | www.plosmedicine.org 1 July 2012 | Volume 9 | Issue 7 | e1001232

Kimberly A. Powers, William C. Miller, Myron S. Cohen: 38% dos casos de transmissão ocorrem na fase precoce da infecção. Sendo que < 5% dos doentes são diagnosticados nesta fase, este facto vai ter implicações na eficácia do TasP

Brian G. Williams and Christopher Dye: apenas 2% dos casos de transmissão na fase precoce da infecção. Sendo assim, a falta de diagnóstico de doentes nesta fase não terá implicações na eficácia TasP

Condições para o sucesso da TasP

- País com largos recursos
- Epidemia concentrada
- Acesso à terapêutica universal e gratuito
- Boas infra-estruturas
- Guidelines que permitam o início precoce da terapêutica

Possíveis causas para o aumento da incidência

- Mudanças nos comportamentos de risco
- Migrações de países com alta prevalência
- Grupos marginalizados, com difícil acesso aos cuidados de saúde (p. ex. emigrantes ilegais)
- Tratamento menos eficaz na redução de transmissibilidade em grupos de transmissão de maior risco do que na população heterossexual
- Aumento da prevalência (sobrevivência mais longa dos doentes infectados por HIV na era cART)

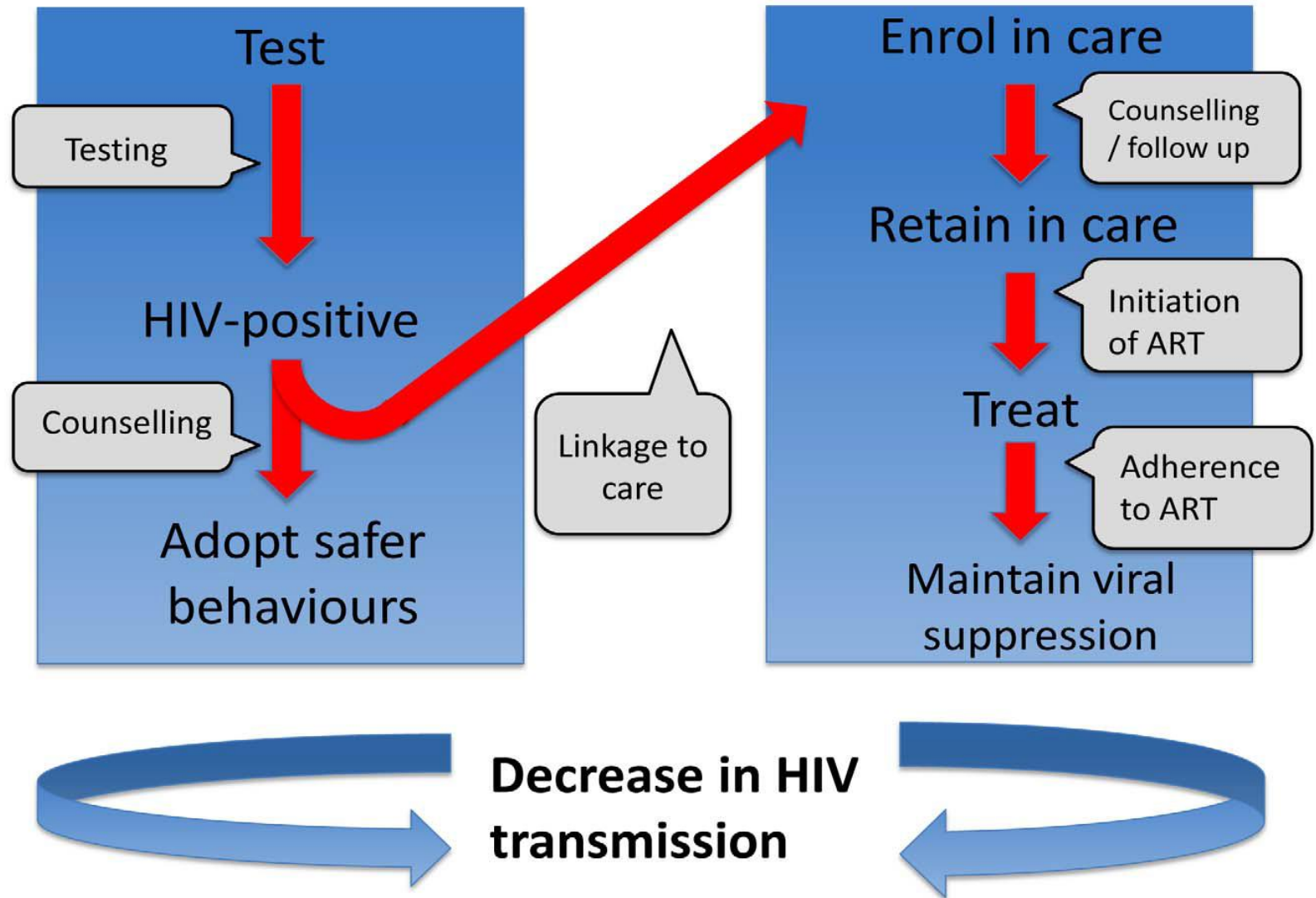
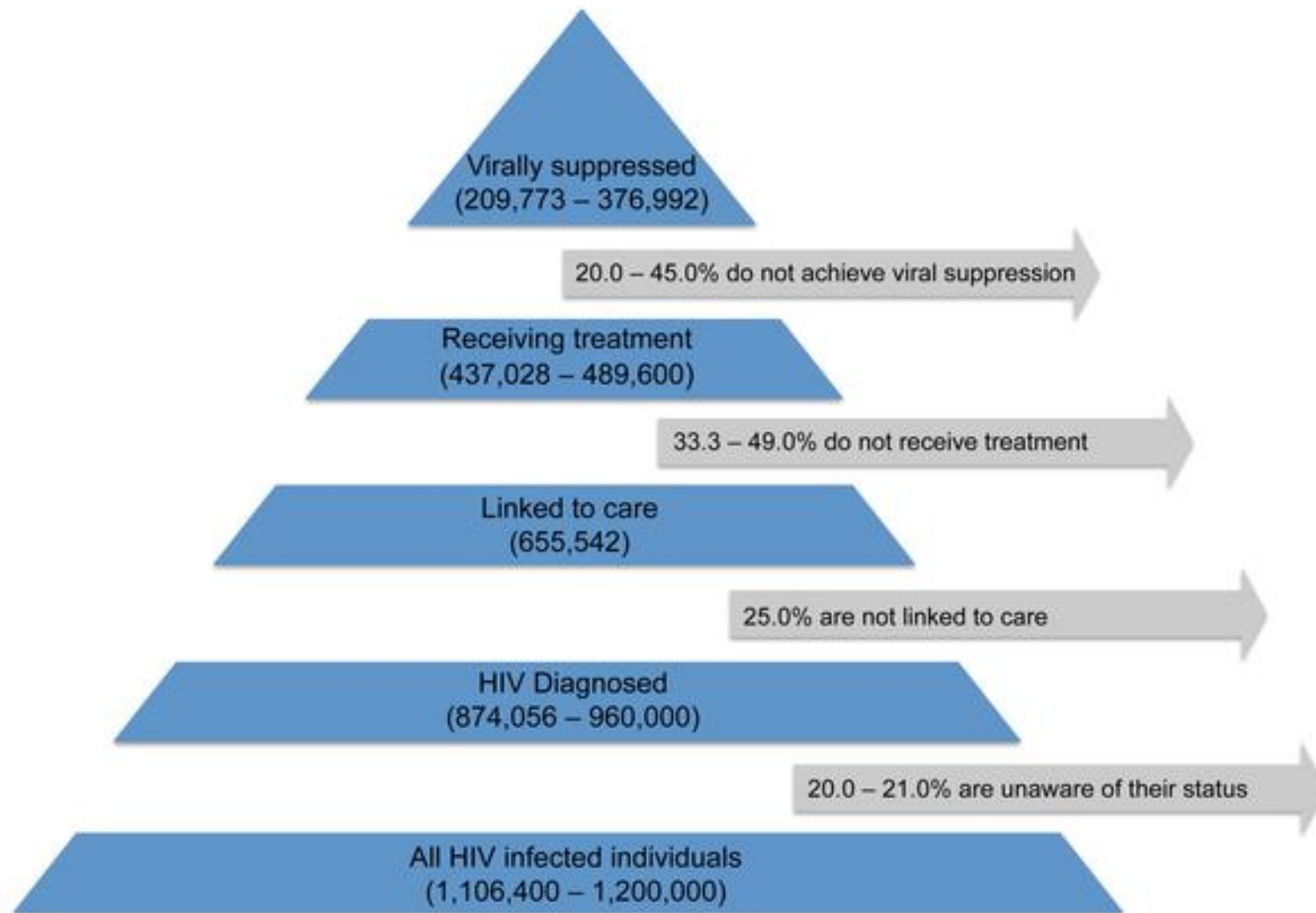


Figure 1. Estimated numbers of HIV-infected individuals in the US retained (and corresponding percentages lost) at various stages of the test, link, and treat cascade.



Smith MK, Powers KA, Muessig KE, Miller WC, et al. (2012) HIV Treatment as Prevention: The Utility and Limitations of Ecological Observation. PLoS Med 9(7): e1001260. doi:10.1371/journal.pmed.1001260
<http://www.plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.1001260>

Conclusões

- PEP: utilização apenas em casos de exposição ocupacional e, raramente, num número muito limitado de outros casos
- PrEP: os custos são inabarcáveis; nalguns países Africanos de alta prevalência da infecção HIV, a relação custo-benefício pode ser transitoriamente favorável enquanto a TasP não for implementada
- TasP: Muito difícil de implementar nas suas formas mais radicais; extremamente válida enquanto estratégia para diminuir o número de novos casos.

- There is agreement that ART reduces the rate of transmission by about 25 times and that this reduction is much greater than has been demonstrated with any other currently available intervention.

Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, et al. (2011) Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med 365: 493–505.