

TÍTULO: “PEP VIH”; **AUTOR:** *José M. D. Poças* (Médico especialista em Medicina Interna e Infeciologia, Chefe de Serviço e Diretor de Serviço do CHS HSB em Setúbal)

I)- Princípios Gerais

As normas que existem publicadas sobre esta matéria baseiam-se quase exclusivamente em estudos de modelos animais e resultam, em grande parte também, daquilo que se foi sabendo acerca da eficácia da utilização dos esquemas de ARVs na profilaxia da transmissão vertical desta infeção. Trata-se, contudo, de uma estratégia custo-eficaz.

Têm que ser considerados dois tipos distintos no âmbito desta temática: A “oPEP” (Profilaxia pós-exposição ocupacional) e a “nPEP” (Profilaxia pós-exposição não ocupacional - sexual ou de outra natureza) que têm particularidades próprias que devem ser devidamente consideradas. Em ambas as circunstâncias, a administração da PEP deve efetuar-se, idealmente, nas 1^{as} 2 a 4H após o registo do acidente, até ao máximo de 72H depois do mesmo. Fora deste prazo e até aos 7 dias, só em casos muito excecionais que comportem risco muitíssimo elevado e mediante o recurso à opinião de um especialista, esta pode ser ainda eventualmente considerada. Em circunstância alguma, depois da admissão do acidentado na instituição de saúde (SU, H. Dia de Doenças Infecciosas, ou Consulta de Medicina Ocupacional), o tempo que medeia entre a sua observação clínica e a toma dos ARVs, deve ultrapassar os 60 mn.

É fundamental que todos os profissionais de saúde, e mesmo o público em geral, conheçam bem esta problemática, a forma correta como proceder e onde se devem dirigir para serem assistidos. Os profissionais de saúde devem cumprir sempre as normas de proteção individual universalmente recomendadas e as entidades empregadoras devem fornecer gratuitamente todos os meios reconhecidamente eficazes para esse efeito (incluindo vacinação p/ o HBV), bem como um seguro de acidentes pessoais que contemple explicitamente esta problemática, e ainda a garantia da confidencialidade dos registos clínicos, para além do acesso pronto a uma Consulta de Medicina Ocupacional e de “Kits” de PEP para o mínimo de 3 dias nos SU gerais, capazes de poderem responder a todas as eventuais solicitações 24H/dia, 7dias/semana e 365 dias/ano, quer oriundos da própria instituição, quer externos à mesma. A TARc (PEP, ou outra) deve também ser sempre gratuita.

II)- Plano de Abordagem Inicial

O acidentado deve lavar de imediato a ferida produzida no decurso do acidente com água e sabão (no caso do comprometimento da pele). No caso das conjuntivas, pode optar-se pela utilização alternativa de soro fisiológico. Se o acidente for de índole sexual, lavar os genitais externos também com água e sabão (no caso do sexo masculino) e apenas com um jato água tépida, no do sexo feminino (sem utilizar demasiada pressão). Em caso algum se deve espremer a ferida ou aplicar localmente quaisquer outros produtos químicos (incluindo desinfetantes).

A história clínica do acidentado deve compreender sempre a recolha dos dados fundamentais que permitam conhecer pormenorizadamente os seus antecedentes patológicos pessoais, a presença de alergias, a própria história farmacológica e epidemiológica, imunizações efetuadas e respetivas datas, bem como a possível presença de gravidez ou de infeção prévia conhecida pelos vírus HIV, HBV, HCV, sífilis ou outras DTss. O mesmo tipo de informação se deve procurar obter da fonte, caso esta seja conhecida, esteja presente e dê consentimento às diligências necessárias. Assim, na abordagem diagnóstica inicial, deve-se tentar obter desta última: Teste rápido e serologia para VIH (idealmente da 4ª geração), e também p/ HBV, HCV e sífilis. Para o acidentado: as mesmas serologias, teste rápido de gravidez (se indicado), hemograma, e bioquímica renal e hepática. No caso de acidente de natureza sexual (em especial se for por violação) deve efetuar-se pesquisa p/ PCR de *Neisseria Gonorrhoeae* e de *Clamídia Trachomatis* na urina (ou no pus genital, se estiver presente), a ambos os intervenientes.

O tipo de acidente tem que ser adequadamente caracterizado, nomeadamente quanto a certos fatores que são considerados fundamentais para classificar adequadamente o seu grau de risco: Tipo de fonte (conhecida ou desconhecida, presente ou ausente, com testes serológicos para HIV, HBV, HCV ou sífilis já previamente conhecidos como positivos ou negativos, ou, antes, nunca efetuados), tipo de acidente (ocupacional ou não ocupacional, sexual ou de outra natureza), tipo de lesão produzida (perfurante, incisiva, ou abrasiva), tipo de contacto (transcutâneo, sobre as mucosas e c/ ou s/ pressão, sobre pele com lesão de descontinuidade visível), tipo de fluido contaminante (sangue, esperma, secreções vaginais, ou líquidos - pleural, pericárdico, peritoneal, amniótico, cefalorraquidiano, sinovial, leite materno, ou qualquer outro produto orgânico, desde que contaminado com sangue visível, bem como os acidentes que surjam como resultantes de mordedura humana ou do contacto, no laboratório, com um concentrado de vírus).

São considerados de maior risco, os acidentes que comportem transfusão de sangue ou transplante de órgão de doente HIV positivo (> 90% de taxa de seroconversão), agulha de lúmen oco e com sangue fresco no interior (taxa de seroconversão estimada em 0,3%), “*splash*” com elevada pressão de líquido contaminado sobre a mucosa conjuntival (taxa de seroconversão estimada em 0,09%), relações sexuais com penetração e ejaculação (designadamente para a pessoa recetiva, e sobretudo na relação anal- até 1,4% de taxa de seroconversão), partilha de objetos utilizados na injeção parentérica de drogas de consumo (em especial seringas e agulhas não esterilizadas - taxa de seroconversão estimada em 0,63%), profundidade da ferida, quantidade de inócuo e CV da fonte. Se o acidente envolver outro tipo de produtos biológicos para além dos anteriormente referidos (e não contaminados com sangue visível), se a pele que os contacte estiver íntegra, ou a fonte for comprovadamente seronegativa (e não exista a suspeita clínica e/ou epidemiológica de estar em período de janela – 1ªs 2 semanas - ou com um síndrome retroviral agudo, situação que obriga a solicitar uma CV e eventual genotipagem), a PEP não deve ser administrada. Se a fonte for desconhecida, ou não exista a possibilidade de fazer a respetiva confirmação

serológica, a indicação para PEP deve ser discutida caso-a-caso com o acidentado, serem explicados e ponderados os fatores a favor e contra o seu início, bem como avaliado o tipo de acidente, a seroprevalência das infecções na região, eventualmente com o recuso à consultadoria de um especialista, sem nunca ultrapassar o período de tempo já referido e não deixando, na dúvida, de permitir que seja o doente a fazer a opção final, o que em caso algum obvia ao seu não seguimento clínico-laboratorial posterior pelo período aconselhado.

Das possíveis circunstâncias em que a consulta de um especialista possa ser considerada pertinente (podendo esta ter que ser deferida até limite máximo de 72H após a primeira observação do acidentado), deve ser particularmente considerada nos casos em que os testes p/ HIV da fonte tenham resultados indeterminados (que, neste caso, devem supor pedido imediato de CV e eventual genotipagem), ou a fonte seja seropositiva para HIV e já tenha alguma vez efetuado TARc, ou esteja a ser nesse mesmo momento medicada c/ ARVs e apresente CV positiva (por suspeita de poder haver a transmissão de uma estirpe resistente). Nesta última circunstância, a consulta do PC da fonte, é igualmente imprescindível. Assim, perante a possibilidade de poderem ter que ser utilizados outros ARVs alternativos, o acesso aos Serviços Farmacêuticos deve estar sempre acautelado.

Após todas estas iniciativas, é fundamental que o acidentado preencha logo que possível a declaração do respetivo acidente junto dos Serviços Administrativos da instituição onde trabalhe e faça também o respetivo registo no Serviço de Medicina Ocupacional da mesma (no caso de acidente de teor ocupacional), ou então, que se iniciem os procedimentos legais previstos para o caso do acidente ser de natureza sexual e envolva menores e/ou suspeita de violação, ou seja resultante de agressão com qualquer objeto cortante ou perfurante conspurcado com sangue ou outro produto orgânico potencialmente contaminante. Se o acidentado for do sexo feminino em idade fértil e se se tratar de um caso de violação sexual, deve colocar-se à sua disposição a contraceção farmacológica de emergência.

III)- Plano de Seguimento Clínico-Laboratorial

O acidentado deve ser observado em consulta de especialidade (de preferência num H. Dia de Infeciologia) logo que possível e até às 72H após o registo do acidente. A explicação sobre a natureza e o prognóstico da situação, a importância da adesão adequada ao esquema de PEP prescrito, a informação acerca dos possíveis efeitos acessórios dos ARVs, bem como uma avaliação cuidada das interações medicamentosas com a terapêutica habitual do mesmo, e o esclarecimento detalhado sobre em que é que consiste o síndrome retrovírico agudo (que, se ocorrer, obriga ao pedido imediato de CV e de genotipagem), são aspetos fundamentais. Se considerado adequado, durante o período de 4 semanas que dura a PEP, pode haver ainda um contacto telefónico do enfermeiro ou do farmacêutico do H. Dia do Serviço de Infeciologia para que se possa averiguar do grau de tolerabilidade dos ARVs e do cumprimento efetivo da posologia aconselhada.

O acidentado deve repetir as serologias p/ HIV e sífilis entre as 4 e as 6 semanas, e aos 3 e 6 meses (no caso dos testes de 4ª geração, apenas às 4-6 semanas e aos 4 meses p/ o HIV) e as análises básicas (hemograma, e bioquímica renal e hepática) também às 4-6 semanas. Se a fonte for positiva para HBV (AgHBs ou CV positivos - taxa de seroconversão até 30%) e o acidentado não estiver imunizado, as serologias para este agente devem ser efetuadas também com o mesmo intervalo de tempo, bem como, se a fonte for seropositiva para HCV (taxa de seroconversão até 7%). Nestes dois últimos casos, as análises gerais já referidas deverão ser também efetuadas aquando das serologias e se se registarem alterações da bioquímica hepática e a fonte for seropositiva p/ HCV ou HBV, é recomendado requisitar-se ao acidentado CV p/ estes dois agentes e eventual genotipagem. A realização intercalar (às 2 semanas) de análises gerais pode ser recomendada, dependendo dos seus valores iniciais, do contexto clínico do acidentado, da sua história farmacológica, ou das reações acessórias que se venham a registar. Em certos casos, pode ser aconselhado disponibilizar-lhe apoio psicológico.

O acidentado deve, até ao final deste período, usar de todos os meios geralmente recomendados para evitar uma gravidez, suspender a amamentação, bem como de transmitir a outros, a(s) infeç(ões) que possa estar em risco de poder contrair (quer por via sexual, quer por meio da doação de sangue, órgãos ou esperma), designadamente, no primeiro caso, através da abstinência sexual ou do uso correto de métodos de barreira (preservativo masculino e/ou feminino) e, no segundo, abstendo-se de ser dador em qualquer circunstância. No caso do acidente ser de natureza sexual (em especial se for por violação) deve repetir-se a pesquisa p/ PCR de *Neisseria Gonorrhoeae* e de *Clamídia Trachomatis* na urina ou em qualquer exsudado purulento genital ou oral que venha a surgir, entre as 4 e as 6 semanas. Se houver seroconversão para qualquer dos agentes microbianos já referidos, o acidentado deve ser estimulado a participar o facto ao seu (s) parceiros (s) sexuais.

IV)- Terapêutica e Profilaxia (PEP e de outras co-infeções)

A PEP, não sendo 100% eficaz, previne, quando adequadamente instituída e tomada durante 28 dias consecutivos, mais de 80% dos casos de transmissão por acidente (quer em contexto de “oPEP”, que no de “nPEP”). Deve optar-se por esquemas que promovam a adesão, ou seja, com o menor nº de comprimidos e de tomas possível (privilegiando assim algumas co-formulações), bem como com baixo potencial de efeitos acessórios e de interações medicamentosas, e com elevada potência e eficácia, tanto em HIV1, quanto em HIV2 ou p/ o HBV. Assim, são considerados de 1ª Linha: FTC/TDF + (Raltegravir, Dolutgravir, Elvitegravir, ou Darunavir/ritonavir). São considerados de 2ª Linha: AZT/3TC + Lopinavir/ritonavir. Se a PEP for iniciada e a fonte tiver serologias negativas, esta deve ser logo suspensa. Se o acidentado desenvolver, no decurso das 4 semanas que dura a PEP, um síndrome retroviral agudo, esta deve ser continuada até ao conhecimento da genotipagem, após o que se fará a passagem p/ um esquema de TARc adequado aos resultados daquele exame.

À grávida ou à mulher que esteja a amamentar, pode-se administrar qualquer um dos ARVs anteriormente referidos como recomendados (1ª e 2ª linhas), mas desaconselha-se completamente a continuação da amamentação (taxa de seroconversão na amamentação prolongada até aos 20%). No caso dos doentes com insuficiência renal e com um IDC < a 59ml/mn, a opção do “backbone” deve recair sobre o AZT/3TC (s/ co-formulação e adaptando a dose do 3TC), associado preferencialmente ao Raltegravir, ao Dolutegravir, ao Darunavir/ritonavir ou ao Lopinavir/ritonavir.

Para outras co-morbididades graves ou para casos de potenciais interações farmacológicas complexas, deve ser consultado um especialista, logo que possível. Outros medicamentos ou associações só deverão ser considerados também após consulta de um especialista, por intolerância ou toxicidade dos ARVs anteriormente referidos, ou quando uma história farmacológica prévia e/ou a genotipagem da fonte, a isso obrigue. Para doentes em que se verifique a necessidade de ter que se efetuar dois ou mais cursos de PEP, (sobretudo em contexto “nPEP”) no espaço de 1 ano, deve-se refletir antes na necessidade de se optar pelo início de PrEP em vez de continuar a prescrever mais cursos de PEP, como solução reconhecidamente mais eficaz e adequada.

A atualização da vacina do tétano (se indicada), a imunização para o HPV (no caso de acidente de natureza sexual em contexto de violação que envolva pessoas até aos 26 anos de idade e não previamente vacinadas), bem como, nestes casos, a administração de ABs para prevenir as DSTs mais prevalentes (*Trichomonas Vaginalis*, *Neisseria Gonorrhoeae* e *Clamídia Trachomatis*) com a administração, em dose única, de: 2g de Metronidazol (PO) + 1 g de Azitromicina (PO) + 0,5 g de Cetriaxone (IM), são medidas complementares que nunca devem ser esquecidas. Se se vier a registar uma seroconversão para infeção por *Treponema Pallidum*, deve o acidentado receber uma única administração de Penicilina Benzatínica, na dose de 2.400.000 U. IM.

Em relação à infeção por HCV, se houver seroconversão, deve tratar-se a infeção aguda com a utilização das associações dos mesmos DAAs que estão indicados para a infeção crónica e para o respetivo genótipo.

No que concerne à infeção por HBV, se a fonte for AgHBs positiva ou tiver CV detetável e o acidentado não estiver imunizado, deve fazer-se de imediato a administração de Igb. anti-específica ou, para além desta, iniciar em simultâneo a vacinação para este agente nos não previamente vacinados, embora em locais anatómicos diferentes.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- 1)- EACS 2015 HIV Treatment Guidelines
- 2)- Ford N, Shubber Z, Calmy A, et al. Choice of antiretroviral drugs for post-exposure prophylaxis for adults and adolescents: A systematic review. CID 2015; 60 (S3): S170-S173
- 3)- Grant RM, Smith DK. Integrating antiretroviral strategies for human immunodeficiency virus prevention: Post and Pre-exposure prophylaxis and early treatment. OFID 2015; 2 (4): 1-5
- 4)- NY State Department of Health AIDS Institute, HIV therapy guidelines, 2014

- 5)- Starr WMS, Johnson SC, Bradley-Springer L. A quick guide to post-exposure prophylaxis in the health care setting. HIV provider reference series. Mountain plains AIDS education and training center, 2014
- 6)- Thomas R, Galanakis C, Vézima S, et al. Adherence to post-exposure prophylaxis (PEP) and incidence of HIV seroconversion in a major North American cohort. PLOSone 2015; 11: 1-10
- 7)- US Public Health Service Guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for post-exposure prophylaxis, 2013
- 8)- US Public Health Service Guidelines for antiretroviral post-exposure prophylaxis after sexual, infection drug use, or other nonoccupational exposures to HIV, 2016
- 9)- WHO guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV, 2014
- 10)- Wood BP. Nonoccupational postexposure prophylaxis (nPEP) visits: Opportunities beyond HIV PEP. IJID 2015; 40: 131-132