

**A Efetividade da Profilaxia Pré-Exposição Sexual Sob Demanda em uma
coorte de homens cisgêneros que fazem sexo com homens, mulheres
transsexuais e travestis**

Pesquisador responsável: Alexandre Grangeiro

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	4
A PREP DIÁRIA E SOB DEMANDA.....	4
Aceitação, eficácia e efetividade da PrEP sob demanda	5
Esquema preconizado e adesão à PrEP sob demanda	7
Indicação de uso da PrEP sob demanda.....	8
O ESTUDO COMBINA!	9
PERFIL DOS/AS PARTICIPANTES FASES 1 E 2	9
Risco e prevenção	10
A profilaxia pós-exposição sexual	10
Perfil e risco de infecção, aceitabilidade e efetividade da PrEP diária.....	12
Perfil dos participantes em PrEP sob demanda	13
Seguimento e taxa de incidência	15
JUSTIFICATIVA	16
OBJETIVO GERAL.....	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
DESAFIOS METODOLÓGICOS PARA O ALCANCE DOS RESULTADOS	18
COMPONENTE EPIDEMIOLÓGICO	18
Desenho do estudo	18
Esquema sob demanda e seguimento clínico	18
Participantes e critérios de inclusão	19
Serviços participantes.....	19
Tempo de observação e censura.....	20
Amostra e recrutamento	20
Desfechos epidemiológicos principais	21
Desfechos epidemiológicos secundários	21
Estratégias de análise dos dados epidemiológicos	22

COMPONENTE QUALITATIVO.....	23
Estratégias de análise dos dados qualitativos	23
MONITORAMENTO DE PREP À DISTÂNCIA	24
ASPECTOS ÉTICOS GERAIS.....	25
PROCEDIMENTOS PARA ENVIO DE MENSAGENS E INTERAÇÕES COM OS/AS USUÁRIOS/AS.....	26
RISCOS DEVIDO A PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO.....	27
LIMITES E RISCO DO ESTUDO	28
ATIVIDADES E PRAZO DE EXECUÇÃO	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

INTRODUÇÃO

A PREP DIÁRIA E SOB DEMANDA

A profilaxia pré-exposição sexual (PrEP) é o método de prevenção à infecção pelo HIV mais efetivo na atualidade, capaz de conferir alto grau de proteção individual (1) e de reduzir, significativamente, as taxas de incidência do HIV, mesmo em países que possuem alta cobertura do tratamento por antirretroviral (TARV) (2,3). Entretanto, o acesso a PrEP permanece relativamente baixo, em todo o mundo (4–6), sendo ainda mais reduzido nos grupos atravessados por diferentes eixos de opressão, como negros/as, mulheres transgênero e travestis (MTrT) e profissionais do sexo (7).

As razões para o acesso restrito são efeitos dos inúmeros fatores de ordem estrutural, de políticas de saúde e individual, com destaque para o estigma, pobreza, baixa percepção de risco, receio no uso de medicamentos para a prevenção, serviços e protocolos clínicos com menor acessibilidade (4–6). Em contrapartida, diferentes iniciativas têm buscado desenvolver e avaliar estratégias e políticas inovadoras, entre as quais estão os novos esquemas profiláticos para a aquisição do HIV de uso diário ou de longa duração (8). Esses novos esquemas podem propiciar a disponibilidade de profilaxias ainda mais seguras e compatíveis às necessidades de um maior e mais diversificado número de grupos populacionais, ampliando a cobertura e sucesso das políticas de prevenção ao HIV.

Entre os esquemas profiláticos avaliados, três já se mostraram efetivos para a evitar a aquisição do HIV, com o uso antecedendo as relações sexuais, e são recomendados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (9) para integrarem os programas de prevenção e controle do HIV em todo o mundo. Dois deles são de uso oral e formulados a partir do Tenofovir/Emtricitabina (TDF/FTC).

O primeiro esquema consiste no uso diário e contínuo (**PrEP diária**) (1) e possui indicação mais ampla e está disponível em vários países. Foi avaliado em estudos que consideraram situações de injeção de drogas e de relações sexuais em populações com diferentes identidades de gênero, orientações e práticas sexuais.

O segundo esquema, ao invés do uso diário dos comprimidos, é indicado para uso orientado pela demanda de relações sexuais do indivíduo, de forma a anteceder a prática sexual (**PrEP sob demanda**). Esse esquema foi avaliado em estudos realizados, fundamentalmente, com homens cisgênero que fazem sexo com homens (HSH), MTrT (10). Destaca-se, contudo, que a participação das MTrT nestes estudos foi reduzida, gerando evidências menos robustas.

Além de PrEP “sob demanda”, este esquema também é conhecido por “*event-drive*”, ou esquema “2+1+1”. O terceiro e o mais recente dos métodos profiláticos e está classificado entre os denominados de “PrEP de longa duração”. Esse esquema está baseado no uso do medicamento Dapivirina (inibidor não nucleotídeo da transcriptase reversa) e está destinado às mulheres, na forma de anéis vaginais, com aplicações mensais (11–13).

No Brasil, atualmente, as normas do Sistema Único de Saúde (SUS) preveem a oferta universal da **PrEP diária** para grupos em maior risco de infecção por HIV nas relações sexuais (14) e, além disso, promove o desenvolvimento de pesquisas demonstrativas para avaliar a factibilidade e a efetividade da oferta da **PrEP sob demanda** para HSH e MTrT. Uma dessas pesquisas é o *Estudo Combina!*, que até agosto de 2021 acompanhou 405 participantes que escolheram, no âmbito dos serviços de saúde que ofertam a PrEP diária, pelo uso preferencial do esquema da PrEP sob demanda. Contudo, o tempo de observação nesse estudo é reduzido, deixando questionamentos importantes sobre a efetividade, bem como acerca de outros parâmetros necessários para a subsidiação de políticas de saúde relacionadas a esses esquemas propriamente dito.

Assim, o presente projeto visa aprofundar, no contexto do *Estudo Combina!*, o conhecimento sobre a efetividade da PrEP sob demanda, o que permitirá conhecer, de forma mais robusta, as taxas de infecção por HIV em usuários/as de PrEP sob demanda em um período de até dois anos de uso, a adesão e retenção em períodos mais longos de acompanhamento e a ocorrência e a natureza de eventos adversos. Além disso, esse projeto visa compreender, do ponto de vista qualitativo, o processo de tomada de decisão e escolha por uso da PrEP sob demanda, diante dos demais métodos de prevenção ao HIV, mapear as dificuldades encontradas e as estratégias frequentemente utilizadas para apoiar a gestão do uso dos comprimidos, início e finalização de esquemas.

Aceitação e eficácia da PrEP sob demanda

A aceitação e a eficácia do esquema sob demanda foi mostrada, primeiramente, no estudo *Ipergay* (10), realizado na França e no Canadá, em 2015, com 400 participantes. Nele, um esquema com ingestão de dois comprimidos coformulados de TDF/FTC no intervalo de 24h até 2h antes da relação sexual, seguidos da tomada de um comprimido 24h após a primeira ingesta dupla e outro 48h após essa primeira ingesta inicial, propiciou uma redução de 86% (IC95% 40-98%) no risco de infecção por HIV, proteção similar à PrEP diária. A frequência de eventos adversos foi similar entre participantes que utilizaram placebo e o esquema de PrEP.

As taxas de proteção do esquema sob demanda foram observadas mesmo para participantes que relataram um pequeno número de relações sexuais (10).

Posteriormente, o estudo demonstrativo *Prévenir* (15), realizado na França, confirmou a efetividade deste esquema, quando utilizado em grande escala no âmbito de um programa de saúde pública. Entre os pouco mais de três mil participantes do estudo, 51% escolheram, inicialmente, pela PrEP diária e 49% pelo uso sob demanda. Duas infecções por HIV foram observadas no grupo que usou sob demanda, com incidência de 0,18 por 100 pessoas-ano e três pessoas descontinuaram a profilaxia devido a eventos adversos. Uma infecção foi observada no grupo de uso diário. Estima-se que o uso da PrEP evitou 143 infecções neste grupo.

Taxas de incidência por HIV baixas também foram observadas em outros estudos que analisaram a PrEP sob demanda. Em um estudo realizado em Amsterdam (Holanda) (16), que acompanhou 182 participantes HSH e MTrT, que utilizaram PrEP sob demanda por pelo menos três meses, nenhuma infecção por HIV foi observada num período de 42 semanas. O mesmo ocorreu em um estudo (17) realizado em Antuérpia (Bélgica), que observou, por 18 meses, 197 HSH e três mulheres trans, que haviam escolhido entre o uso diário (n=153) e sob demanda (n=47). Ao longo deste estudo, 22 pessoas mudaram do uso diário para sob demanda, sendo reportado como motivações a alteração no relacionamento sexual (n=12), ter menos relações sexuais que antes (n=4), percepção de uso de muita medicação (n=6) e adoecimento (n=4). Os 21 participantes que mudaram do sob demanda para PrEP diária apontaram dificuldades para lembrar a tomada dos comprimidos (n=15), mudanças nas relações sexuais (n=5), maior frequência nas relações sexuais (n=2) e conveniência ou maior facilidade de uso (n=3).

Em Taiwan (18), entre 215 participantes altamente escolarizados e com alta renda, a PrEP sob demanda foi escolhida por 56,7%, motivado pelo fato de ter tido menos de cinco relações sexuais no último mês e ter realizado a profilaxia pós-exposição sexual (PEP) previamente. Ao longo de 15 meses de observação, o percentual de mudança de esquema de PrEP no estudo foi de 7,7%, majoritariamente, no sentido do uso diário para o sob demanda. Neste estudo a incidência do HIV foi de 1,1 por 100 pessoas-ano.

Diante destas evidências, em 2019, a incorporação da PrEP sob demanda como esquemas profilático ao HIV passou a ser recomendada pela OMS (19) e por outros órgãos internacionais, como a *International Antiviral Society* (IAS-USA) (20) e a *European AIDS Clinical Society* (EACS) (21). Assim, além da França (22), outros países, como Bélgica (23), Canadá (24), Austrália (25), Inglaterra (26), Alemanha e Áustria (27), incorporaram em suas políticas de saúde a oferta deste esquema.

Esquema preconizado e adesão à PrEP sob demanda

A principal preocupação para a efetividade da PrEP sob demanda está relacionada ao uso correto do esquema, no que diz respeito à tomada de decisão de iniciar um esquema pelo indivíduo, bem como dar continuidade e finalizar um esquema de acordo com a dinâmica das suas práticas sexuais. Essas decisões exigem escolhas de tomar dois, um ou nenhum comprimido, dependendo, por exemplo, dos dias em que ocorrer a(as) relação(ões) sexual(is). No estudo *Ipergay* (10), o esquema avaliado foi o início com dois comprimidos de TDF/FTC no intervalo de 24h a 2h antes da relação sexual, seguidos da tomada de um comprimido 24h e de outro 48h após a primeira ingesta dupla (2+1+1). Se novas relações sexuais acontecerem durante os dias em que o indivíduo estiver fazendo o uso de um esquema, uma nova tomada/dia deverá ser adicionada ao esquema. Ainda, caso uma nova relação sexual ocorra nos sete dias após a finalização de um esquema, um novo esquema deverá ser iniciado, mas, desta vez, com o uso de apenas um comprimido.

Diante das inseguranças relacionadas à capacidade de gestão adequada do esquema da PrEP sob demanda, considerando, sobretudo, a totalidade das relações sexuais e as decisões da quantidade de comprimidos a ser tomada em cada situação, a OMS (19) recomendou a padronização do início de qualquer esquema de PrEP sob demanda com dois comprimidos tomados juntos (ingesta dupla inicial), seguidos por um comprimido no dia seguinte e outro no outro dia, ilustrado pelo modelo 2+1+1, em situações onde há somente uma relação sexual desprotegida entre a ingesta dupla inicial e a ingesta de comprimidos seguinte.

Em linhas gerais, a PrEP sob demanda apresenta algumas vantagens em relação ao uso diário, como: o início do esquema até duas horas antes da relação sexual (contra os sete dias exigidos no protocolo de uso diário), a finalização de um esquema com uso de um comprimido por dia durante dois dias após a última relação (contra 28 dias na PrEP diária) e a transição, quase intuitiva, de um esquema sob demanda, para um de uso diário, além do uso de menos comprimidos.

Há também receios relacionados à capacidade de iniciar o uso dos esquemas antes de todas as relações ou de finalizá-lo com os dois comprimidos preconizados. Neste sentido, estudos têm mostrado altos índices de compreensão e adequação do uso sob demanda. No estudo realizado em Amsterdam (Holanda) essa adesão foi medida por meio de registros diários em aplicativos realizados pelos indivíduos, nos quais eram informadas as práticas sexuais e o uso de PrEP do dia anterior (16). Também foram obtidas, em consultas trimestrais, amostra de sangue para mensurar a concentração do TDF/FTC. Foram consideradas como adesão “excelente”

o uso completo (2+1+1) de um esquema; como adesão “boa” a falha em um dos dois dias de finalização do esquema, e como “pobre” a falha na tomada dos dois comprimidos iniciais ou em um dos dois utilizados para a finalização do esquema. O “não uso de PrEP” foi considerado como a falha total. Foi observado uma adesão excelente em 56,9% dos participantes com parceiros estáveis, 84% com parceiros casuais conhecidos e 81,6% com parceiros casuais desconhecidos. A adesão “pobre” aumentou ao longo do tempo para parceiros estáveis e casuais conhecidos e houve correlação entre as medidas séricas de TDF/FTC e o número de pílulas relatadas como tomadas.

Na França (28), um estudo realizado com 54 participantes que receberam frascos com dispositivo que registravam sua abertura e tiveram amostras de sangue obtidas para verificar concentração de TDF/FTC. Os participantes foram classificados como sob demanda se utilizaram menos de cinco dias por semana a medicação (n=42) e como uso diário aqueles com cinco doses ou mais doses semanais (n=12). No grupo de uso sob demanda foram reportadas 101 relações anais sem preservativo, das quais 81% cobertas pelo uso da PrEP. Nas relações sexuais parcialmente cobertas pela PrEP, 85% não abriram o frasco antes da relação anal e 50% não abriram após a relação oral. Houve uma alta correlação entre concentração plasmática de TDF/FTC e o número de abertura dos frascos, sendo maior para aqueles com uso diário.

Em outro estudo realizado na Antuérpia (Bélgica) (29), 200 participantes foram acompanhados por 18 meses (197 HSH e 03 MTrT) utilizando PrEP diária (n=153) e sob demanda (n=47), com relatos de adesão de 91,5% das relações sexuais, sendo 97,5% no uso diário e 87,7% no sob demanda. Nos Estados Unidos, um estudo (30) com 140 HSH com experiência prévia com PrEP sob demanda identificou que era mais comum o uso das duas doses após a relação sexual (91,4% para a dose de 24 horas e 90,2% para a de 48 horas), do que a tomada dos dois comprimidos iniciais (84,6%), isso devido à dificuldade de planejamento das relações sexuais (43,6%), lembrar de tomar após a relação sexual (29,3%), a falta de conhecimento adequado do regime sob demanda (23,6%), o estigma (9,3%) e o uso de álcool/drogas e de problemas de saúde mental (5,7%).

Indicação de uso da PrEP sob demanda

Os principais estudos clínicos (10,17,28,29,31,32) que avaliaram a PrEP sob demanda foram projetados e executados a fim de incluir pessoas nascidas com pênis, mas, contudo, a efetiva participação de MTrT nesses estudos foi consideravelmente reduzida, ocasionando amostras insuficientes para produzir evidências robustas sobre a PrEP sob demanda nesses grupos. O mesmo acontece em estudos demonstrativos (16,33,34) .

Assim, embora a maior parte dos resultados apontem no sentido da eficácia de PrEP sob demanda para MTrT, ainda restam dúvidas, por exemplo, se uma interação com hormônios pode reduzir a concentração retal de TDF/FTC a ponto de comprometer o grau de proteção de um esquema sob demanda (35,36). Por isso, as recomendações do uso da PrEP sob demanda para MTrT tem variado entre os países. Na Inglaterra (26) e Austrália (25), por exemplo, elas envolveram HSH e MTrT, enquanto a Organização Mundial de Saúde (19) a restringiu aos HSH.

Do ponto de visto do risco de infecção por HIV, os critérios de indicação do esquema sob demanda são similares ao do uso diário (19–27), sendo os principais parâmetros: ter relações sexuais desprotegidas, ter tido uma infecção sexualmente transmissível (IST) e/ou ter feito uso prévio de PEP. O esquema de PrEP sob demanda, porém, pode ter mais restrição de indicação para pessoas com maior dificuldade de planejar as relações sexuais com, pelo menos, duas horas de antecedência ou de adiá-las por este tempo; assim como para aqueles/as que mantém duas ou mais relações sexuais por semana, já que para essas pessoas, na prática, o uso de comprimidos seria equivalente ao da PrEP diária.

O ESTUDO COMBINA!

O *Estudo Combina!*, iniciado em 2016, foi executado, até o presente momento, em três fases, com cada uma delas abordando um objeto distinto, sendo a PEP na primeira fase, a PrEP diária na segunda; e a PrEP sob demanda e o seguimento clínico à distância, na terceira. Nessas três fases, o estudo foi desenvolvido nas cidades de Fortaleza, no Ceará; São Paulo e Ribeirão Preto, em São Paulo, Porto Alegre, no Rio Grande do Sul e Curitiba, no Paraná. O estudo foi desenhado (37) a partir da triangulação de métodos qualitativos e quantitativos, com a finalidade inicial de analisar a efetividade dos métodos preventivos oferecidos no contexto dos serviços de saúde e das populações com maior risco de infecção por HIV. Nessas três fases foram envolvidos 2.095 participantes homens e mulheres, cujo perfil e principais resultados estão resumidos a seguir.

PERFIL DOS/AS PARTICIPANTES FASES 1 E 2

Foram envolvidos nessas fases 1.690 participantes, dos quais (46,2%) procuraram o serviço para o uso de PEP, 14,4% para realizar o teste sorológico anti-HIV (TS-HIV) e 39,4% para iniciar PrEP. No que diz respeito ao gênero e à orientação sexual, houve uma maior concentração de homens cisgênero para TS-HIV (83,2%) e uso de PEP (81,3%), relacionado à

maior participação de homens heterossexuais nesses grupos. Entre os/as usuários/as de PEP houve, ainda, uma maior proporção de mulheres cisgênero, representando 49,8% de todas as mulheres.

As pessoas que buscaram a TS-HIV eram mais jovens (25,4%) e com menor grau de escolaridade (39,4% até o Ensino Médio), enquanto os/as usuários/as de PEP possuíam maior grau de escolaridade (69,2% com Ensino Superior) e eram mais velhos (89,8% com mais de 23 anos). Além disso, chamou a atenção à proporção de participantes com convênio/seguro de saúde, que foi superior a 50% nos três grupos analisados, com proporção discretamente inferior entre usuários/as de PEP (50,3%).

Risco e prevenção

A maioria dos/as participantes (89,9%) relatou ter tido parcerias casuais nos últimos seis meses e mais da metade (63,3%) relatou utilizar a *internet* para encontrar parceiros/as. Para cerca de 1/3 a relação ocorreu com uma parceria com mais de dez anos de diferença em relação à sua idade e 20,9% relataram sexo transacional (em troca de dinheiro ou benefícios, por exemplo).

A frequência de não uso do preservativo no sexo anal foi de 44,9% e de 14,6% nas relações vaginais. Nessas relações, a prática de perguntar o resultado da TS-HIV antes da relação foi referida por 31,3%. Destes, 74,1% relataram que a prática foi adotada sempre ou na maior parte das vezes, com a intenção principal de selecionar um parceiro HIV-negativo. Adicionalmente, 3,7% dos/as participantes conheciam o resultado positivo para a infecção por HIV de suas parcerias, antes de iniciar as relações sexuais. Na ausência do preservativo, outras práticas de prevenção adotadas pelos/as participantes incluía não deixar penetrar (17,0%), não penetrar (16,6%), não deixar ejacular no ânus (20,3%), evitar a penetração vaginal (2,2%) e usar a PrEP (3,1%).

A profilaxia pós-exposição sexual

A maioria absoluta dos/as participantes (79,3%) relatou ter ouvido falar sobre PEP antes de procurarem o serviço; e 42,0% já tinham utilizado mais de uma vez a profilaxia. Entre aqueles/as que procuraram o serviço para realizar a TS-HIV essa proporção foi de 79,3%. Na análise da última PEP realizada observou-se que prescrição foi feita para 76,4% das pessoas sem o conhecimento do status sorológico da parceria e que os principais motivos de uso foram uma relação anal desprotegida (15,2%).

As representações, motivações e busca de PEP por homens e mulheres foram analisadas, nestas fases, com o uso de metodologias qualitativas. Ferraz (38) analisou as mulheres cisgênero que buscaram a PEP, com o emprego da etnografia dos atendimentos realizados nos serviços e entrevistas semiestruturadas com as participantes. Sua análise revelou que as cenas sexuais que motivaram o uso da PEP foram impactadas pelos roteiros de gênero (*scripts* de gênero) e as experiências de uso foram marcadas pelos estigmas sexual e da aids, contribuindo para a construção de uma representação negativa da profilaxia. Aspectos semelhantes foram observados por Santos (39), ao analisar os significados e o gerenciamento do risco de infecção pelo HIV nas vivências afetivo-sexuais de homens homossexuais ativos que procuram PEP. Nesse estudo, foi destacado que o preservativo segue sendo o principal método de prevenção ao HIV dentro dos repertórios preventivos de homossexuais cisgêneros; e que a autopercepção de risco e as motivações por busca de PEP, assim como para as mulheres cisgênero, foram marcados pelos estigmas sexuais e da aids. Santos destacou, ainda, que as formas como esses sujeitos percebem e gerenciam o risco de infecção estão intimamente condicionadas às normas sociais hegemônicas de gênero e de sexualidade.

Ferraz e colaboradores (40) aprofundaram o estudo da relação entre PEP e o estigma e observaram que os/as usuários/as dessa profilaxia antecipam a experiência do estigma, gerindo informações críticas para evitar a revelação de suas identidades, a prostituição ou mesmo a situação (cena sexual) que levou a busca de PEP. Isso faz com que a PEP assuma para o indivíduo um sentido – preocupação, angústia e sofrimento - distinto de outros métodos preventivos, que são vistos, primordialmente, como formas de afirmação de práticas e experiências sexuais.

Os serviços que ofertam a PEP foi objeto de investigação de Kauss (41) e de Massa (42), utilizando a observação etnográfica do processo de trabalho e entrevistas em profundidade com profissionais de saúde. Kauss observou que barreiras de acesso à PEP são constituídas ao longo do tempo, com a cristalização de processos organizacionais que restringem o atendimento e a ausência de processo de capacitação continuada. Enquanto Massa destacou que as representações dos profissionais acerca da PEP e dos usuários estão baseadas em estereótipos e em normas sociais que conflitam com os princípios do direito ao acesso e da diversidade de orientação e identidade sexual.

No campo epidemiológico, Grangeiro e colaboradores (43) analisaram o perfil, o risco e a taxa de completude do protocolo de PEP por mulheres. Nele, a maior parte das mulheres que utilizou a profilaxia havia tido a relação com um parceiro desconhecido, possuía um maior grau de escolaridade e não pertencia a nenhum dos grupos de maior vulnerabilidade. Em

contraste, uma elevada taxa de não completude do protocolo de PEP, de 73%, esteve associada à maior vulnerabilidade social e aos serviços de saúde com caráter mais assistencial, como ambulatorios e hospitais. Nenhuma mulher que completou o protocolo de PEP se infectou por HIV.

Perfil e risco de infecção, aceitabilidade e efetividade da PrEP diária

As MTrT e as mulheres cisgênero profissionais do sexo (MPS) representaram 7,3% e 7,8% de todas as participantes em uso de PrEP. No que se refere às situações de vulnerabilidade, quase um quarto (24,2%) dos/as participantes referiram ser profissionais do sexo, sendo que metade destes (50,5%) eram HSH, 27,8% MTrT e 21,7% mulheres cis. Um terço (32,1%) referiu o uso de álcool ou drogas antes ou durante o sexo, 45,1% o uso de PEP nos seis meses anteriores, 23,6% o tratamento de alguma IST e 16,7% tinham uma parceria soropositiva.

A aceitabilidade de PrEP foi de 20% em participantes incluídos/as no estudo por procurar a PEP ou a TS-HIV. Em tese, essa taxa permitiria que a oferta da profilaxia no SUS tenha como efeito a redução das taxas de incidência do HIV em âmbito coletivo. Esse impacto, porém, seria mais limitado para grupos com maior vulnerabilidade social, como MTrT, dado que suas características não estiveram associadas à aceitação da PrEP.

Ao longo de dois anos de observação, dezoito participantes foram diagnosticados com a infecção por HIV. Destes, quatro haviam iniciado PrEP e quatorze optaram por manter o uso do método preventivo anterior ao estudo. Com isso, a taxa geral de incidência no estudo foi de 1,32 por 100 pessoas/ano, de 2,03 por 100 pessoas/ano para não usuários/as de PrEP e 0,59 por 100 pessoas/ano para usuários/as de PrEP. Isso significou uma redução no risco de infecção por HIV de 71,0% em usuários/as de PrEP, quando comparado a participantes não usuários/as e de 1,45 casos evitados a cada 100 pessoas/ano.

As taxas de adesão foram relativamente altas (69,8%), mas MTrT e MPS, jovens e grupos com maior vulnerabilidade social apresentaram índices inferiores a 60%. Eventos adversos foram analisados nos/as participantes que completaram ao menos seis meses de seguimento clínico. Neles, 30,0% tiveram o registro de algum evento, sendo os mais frequentes náusea/vômito (12,0%) e diarreia (8,0%). O efeito dos eventos adversos no uso do medicamento foi discreto, com três participantes tendo o uso do medicamento suspenso por um profissional de saúde; e com 3,6% dos/as participantes relatando dificuldade de uso do medicamento devido a tais eventos.

Nos estudos qualitativos, com 56 entrevistas semiestruturadas realizadas, foi observado como principais motivações para a escolha de PrEP aspectos de cunho individual/particular

(experiências negativas com o uso da PEP, por exemplo), social/relacional (autopercepção de risco frente ao HIV, dado o uso de álcool e outras drogas e de práticas sexuais ou a falha no uso de métodos preventivos, por exemplo) e estrutural e simbólico (vivências de situações homofóbicas, alicerçadas no estigma da aids e na percepção de que o HIV seria um destino inevitável a homens gays, por exemplo).

Essas motivações, porém, apresentaram semelhanças e diferenças entre HSH, MTrT e MPS. Entre os aspectos semelhantes, por exemplo, estava a busca por um método mais efetivo, capaz de reduzir a angústia e o medo intenso de se infectar. Entre as diferenças, para as MPS a possibilidade de a profilaxia ser uma espécie de proteção para violências praticadas por clientes que querem relações sem preservativos ou como oportunidade de aumentar a renda com relações sem preservativo. Para HSH, por outro lado, a profilaxia foi vista como forma de substituir acordos nas relações estáveis ou de gerir riscos de infecção em relações abertas. Com isso, as narrativas evidenciaram uma repercussão positiva na vida dos indivíduos, com a possibilidade de concretizar desejos sexuais até então interditados pelo discurso hegemônico de prevenção do HIV e a redução do medo de se infectar pelo HIV.

Perfil dos participantes em PrEP sob demanda

A oferta de PrEP sob demanda no âmbito do estudo iniciou em fevereiro de 2020, após a elaboração do protocolo clínico, treinamento dos/as profissionais e adequação dos fluxos de atendimento dos serviços participantes. Entretanto, a oferta e recrutamento de novos/as usuários/as foi diretamente afetada pela pandemia de covid-19 a partir do início de março de 2020. Essa restrição, contudo, não interrompeu o fornecimento de novos comprimidos para aqueles/as já em uso, mas limitou o início de PrEP para novos/as usuários/as, tendo como consequências negativas a impossibilidade de alcance do número planejado de participantes inicialmente, e a redução do tempo de observação dos mesmos, mínimo de 1 ano após a última inclusão.

Até junho de 2021, foram incluídos/as 386 participantes de PrEP sob demanda no estudo, sendo 61,4% no Centro de Referência e Treinamento em DST/aids (CRT), em São Paulo/SP, 6,8% no Centro de Referência Enfermeira Maria Conceição da Silva (CREC), em Ribeirão Preto/SP, 20,1% no Hospital São José (HSJ), em Fortaleza/CE, 6,0% no Centro de Orientação e Aconselhamento (COA), em Curitiba/PR e 5,7% no Serviço de Atenção Especializada IAPI (SAE IAPI), em Porto Alegre/RS. Dos/as participantes incluídos/as, 92,7% são homens cisgênero e 1,6% são MTrT, sem cirurgia de transgenitalização. No que tange à cor

de pele, 56,7% são brancas, a maioria dos participantes tinha Ensino Superior completo (36,6%) e eram, na sua maioria, solteiros/as (82,5%).

Em relação aos tipos de parcerias, 166 (43,3%) tiveram uma parceria estável nos últimos seis meses e, destes, 61 (37,0%) com duas ou mais pessoas ao mesmo tempo, 125 (75,3%) mantiveram relações com outras pessoas além da parceria estável principal, 39 (23,5%) não sabiam se a parceria se relaciona com outras pessoas, 06 (3,6%) relataram que o parceiro nunca se testou ao HIV e 15 (9,0%) que o parceiro estável principal era soropositivo, todos com carga viral indetectável.

Dos 386 participantes, 357 (93,2%) relataram terem tido pelo menos uma parceria casual nos últimos meses e, destes, 179 (49,9%) com duas ou mais pessoas ao mesmo tempo durante esse período. Trinta e quatro (9,5%) pagaram para fazer sexo com alguém, 16 (4,5%) receberam dinheiro em troca de sexo e 12 (3,3%) favores ou presentes por sexo. Quando perguntado sobre a frequência de falha da camisinha nas relações casuais nos últimos seis meses, 222 participantes disseram que isso nunca aconteceu e 115 que isso aconteceu ao menos uma vez nesse período.

Dos 357 participantes que tiveram parcerias casuais, 113 (31,8%) usaram a PEP ao menos uma vez nos últimos seis meses, sendo que 31 (8,7%) usaram mais de uma vez. Aproximadamente um terço (37,4%) não perguntou o status sorológico ao HIV da parceria antes da relação sexual e, destes, 208 (94,6%) revelaram o status sorológico do HIV sem constrangimento e 182 (82,3%) dos participantes perguntaram quando o teste foi realizado.

Dos que relataram algum consumo de bebida alcoólica nos últimos seis meses (n=336), 68 (20,3%) disseram que consumiram com frequência ou sempre antes ou durante a transa, 100 (29,8%) disseram consumir às vezes, 105 (31,3%) raramente e outros 62 (18,5%) nunca consumiram antes ou durante a transa no período. Por sua vez, dos que relataram algum consumo de álcool antes ou durante a transa (n=274), a maioria (44,5% [n=122]) disseram que o álcool não dificultou a prevenção ao HIV.

Dos 167 que relataram terem usado alguma droga nos últimos seis meses, 133 (79,6%) usaram ao menos uma vez durante a transa, sendo que, destes, seis disseram que ela nunca dificultou a prevenção ao HIV, 52 disseram que ela raramente dificulta, 25 que ela dificulta às vezes e 23 que ela dificulta frequentemente ou sempre. 28 participantes (7,3%) relataram terem participado de festas ou encontros no qual as pessoas transam durante várias horas sob o efeito de drogas (*Chemsex*).

A principal motivação para o uso de PrEP sob demanda foi a redução do sofrimento relacionado ao risco de infecção por HIV, expresso pela necessidade de ter maior tranquilidade

(80,2%) ou não ficar preocupado após as relações sexuais (64,0%). Foram apresentadas, ainda, como motivação o aprimoramento das estratégias de prevenção, devido a não conseguir usar sempre a camisinha (18,8%), ter experiência de rompimento ou deslizamento do preservativo (10,2%) ou ter uma vida sexual intensa (21,7%). Destaca-se, também, uma proporção expressiva de participantes que manifesta a intenção de abandono do uso do preservativo devido a PrEP (n=26, 40,5%), que foi a quinta maior motivação apresentada pelos participantes.

Na análise das expectativas com o uso de PrEP destacaram-se proporções que indicaram um possível comportamento de desinibição sexual, como ter menos receio de ter relações sexuais penetrativas (58,1%) ou de conhecer a parceria sexual (50,3%). Ressalta-se, entretanto, que essas proporções não se repetem numa expectativa de aumento do número de parceiro. Esse fato pode estar indicando, ainda, que para a maior parte dos participantes não haverá uma transição para o esquema de uso diário.

Seguimento e taxa de incidência

Dos/as 386 participantes incluídos/as, cerca de 60% não apresentam tempo de seguimento superior a seis meses (Tabela 3), devido, especialmente, a uma inclusão mais intensa após a primeira onda da pandemia de covid-19. Nesse período foram observados dois casos de infecção por HIV, ocorridos nos sítios de Curitiba e Fortaleza. Este último referiu ser aderente ao esquema de PrEP sob demanda, sem a identificação de mutações virais relacionadas ao TDF e FTC no exame de genotipagem. A taxa de incidência acumulada no estudo está em 0,51%, inferior ao observado em fases anteriores do *Estudo Combina!* que avaliou o uso de esquema diário.

Tabela 1: Número de participantes por seguimento realizado

Seguimento	N	%
3 meses	177	45,9
6 meses	142	36,8
9 meses	52	13,5
12 meses	15	3,9

JUSTIFICATIVA

A oferta de um esquema sob demanda pode ser um importante instrumento para aumentar o acesso à PrEP no Brasil. Pessoas em maior risco de infecção por HIV podem escolher por esse esquema por diferentes motivos. O desejo de tomar um número menor de comprimidos, uma maior adequação à vida sexual, a possibilidade de gerir as situações que prefere o uso de PrEP, entre outros.

Mas o efeito do uso desse esquema no contexto dos países do sul é desconhecido, com os estudos concentrados fortemente em países europeus. Isso traz incertezas sobre a aceitação e o uso correto do esquema em países como o Brasil. Há questões que podem influenciar diretamente na efetividade e que são dependentes do contexto de uso, como a percepção de risco, o estigma que pode inibir a posse do medicamento, por exemplo, a capacidade para lembrar o uso do esquema completo etc.

O *Estudo Combina!* revelou, numa primeira etapa, resultados positivos da PrEP sob demanda para o contexto brasileiro, tanto no que diz respeito à diversificação do perfil do usuário, como na efetividade, com uma baixa taxa de incidência. Mas esses resultados foram observados em um período relativamente curto de seguimento, sendo que a maioria absoluta não completou 48 semanas de observação. Questões como incidência, taxa de permanência, regularidade no seguimento clínico e fadiga de uso são dependentes do tempo.

Além disso, todo o tempo de observação desta primeira etapa do estudo ocorreu durante a pandemia de Covid-19. Diferentes estudos têm mostrado que esse período foi marcado por uma importante variação da prática sexual, com uma grande parte das pessoas alterando tipos de parceiros/as e a frequência das relações sexuais. Isso pode ter influenciado diretamente, por exemplo, as taxas de incidências.

Com isso, um aumento do tempo de seguimento dos participantes do estudo pode reduzir as incertezas sobre a efetividade da PrEP sob demanda no Brasil e gerar evidências mais robustas para subsidiar políticas de saúde. O aumento do tempo de observação permitirá, ainda, acumular uma maior experiência com o uso do PrEP, contribuindo para um aprofundamento dos estudos qualitativos, que compreenderão como o esquema sob demanda se insere no cotidiano dos indivíduos e em suas vivências sexuais.

OBJETIVO GERAL

Avaliar, por um período de até dois anos, a efetividade de PrEP sob demanda, tendo por referência as taxas de: incidência da infecção por HIV, de permanência e de adesão ao esquema e a ocorrência de eventos adversos que levam à interrupção do uso da profilaxia, bem como compreender, do ponto de vista qualitativo, o processo de tomada de decisão e escolha por uso da PrEP sob demanda diante dos demais métodos de prevenção ao HIV atualmente disponíveis e mapear as dificuldades encontradas e as estratégias frequentemente utilizadas para apoiar a gestão do uso dos comprimidos, início e finalização de esquemas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1 Conhecer as taxas de incidência do HIV em usuários/as de PrEP sob demanda e compará-las a usuários/as de uso diário;
- 2 Conhecer as taxas de permanência no uso do esquema sob demanda os fatores preditores de interrupção;
- 3 Conhecer a adesão ao uso do esquema por autorrelato, de acordo com características dos/as usuários/as e das práticas sexuais;
- 4 Avaliar a redução das taxas de não adesão ao esquema sob demanda por uso de *chatbot* com lembretes para a tomada das doses de acordo com as relações sexuais;
- 5 Avaliar a ocorrência de eventos adversos que levaram à suspensão temporária ou definitiva do uso de PrEP sob demanda;
- 6 Compreender as percepções sobre a PrEP sob demanda, como se deu o processo de decisão e quais foram os fatores que influenciaram na busca e no uso deste esquema, considerando o contexto da prevenção combinada ao HIV;
- 7 Compreender como ocorre a gestão do uso da PrEP sob demanda e seus fatores facilitadores e dificultadores, considerando o cotidiano dos indivíduos e suas práticas sexuais e preventivas do HIV;
- 8 Monitorar e apoiar a incorporação PrEP à distância na rotina dos serviços participantes do estudo.

DESAFIOS METODOLÓGICOS PARA O ALCANCE DOS RESULTADOS

COMPONENTE EPIDEMIOLÓGICO

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo demonstrativo, realizado em serviços públicos de saúde, que acompanhará, por um período de até dois anos, uma coorte de usuários/as de PrEP sob demanda, com o uso oral dos medicamentos Tenofovir e Emtricitabina (TDF/FTC). O presente projeto, assim, será desenvolvido no contexto do *Estudo Combina!* e possibilitará completar o período de observação para análise da efetividade da PrEP sob demanda, iniciada em fevereiro de 2020.

Esquema sob demanda e seguimento clínico

O estudo oferece o esquema 2+1+1, de acordo com o protocolo desenvolvido na etapa anterior (Anexo A) e as recomendações estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde (19). No protocolo do *Estudo Combina!*, em resumo, os/as participantes são orientados/as a: (1) iniciar o uso de um esquema profilático entre 24 e 2 horas antes de cada relação sexual, com a ingesta de dois comprimidos (ingesta dupla inicial), contendo TDF/FTC; (2) adicionar o uso de um comprimido a cada novo dia que houver uma outra relação sexual; e (3) finalizar o esquema com a ingesta de 1 comprimido 24 horas após e outro 48 horas após o último dia de relação sexual. Indivíduos serão orientados a forma como transitar entre os esquemas sob demanda e diário, de acordo com suas necessidade e práticas sexuais.

A oferta e o seguimento de PrEP ocorrerá na rotina estabelecida para PrEP em cada serviço de saúde participante do estudo. Será, assim, considerada, exclusivamente, a estrutura e o processo organizacional existente nesses locais. Para o seguimento clínico será adotado o protocolo do Ministério da Saúde para o uso de PrEP oral, diária. Esse protocolo prevê avaliações trimestrais, com a realização de consultas clínicas, exames de segurança e sorologia anti-HIV e para IST. São exames laboratoriais mínimos para o início e seguimento de PrEP a creatinina, TGO (transaminase oxalacética) e TGP (transaminase pirúvica), TS-HIV, sífilis e hepatites B e C, preferencialmente por teste rápido. O diagnóstico e tratamento de outras IST será realizado por abordagem sindrômica, com investigação realizada em todas as consultas regulares e de intercorrência.

As avaliações clínicas serão feitas por médicos/as e os exames laboratoriais realizados na rede pública de referência para cada serviço participante. Consulta específica de aconselhamento será disponibilizada de acordo com o protocolo de cada serviço. Insumos de

prevenção, como preservativos e gel, estarão disponíveis nos serviços. O medicamento TDF/FTC será fornecido pelo Ministério da Saúde.

Participantes e critérios de inclusão

Serão incluídos HSH e MTrT, com 16 anos ou mais de idade, que apresentem as seguintes características:

- a) Maior risco ou vulnerabilidade para o HIV, definidos como relação sexual sem o uso do preservativo nos últimos seis meses com parceiro casual, sexo comercial ou por favores, uso de álcool ou drogas durante as relações sexuais, ter realizado PEP ou tratado IST no último ano;
- b) Ter discernimento e autonomia para decidir sobre a participação no estudo;
- c) Ter TS-HIV negativo no momento de inclusão;
- d) Ter consentido a participação no estudo, por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Serão **critérios de exclusão** alguma característica clínica que contraindique o uso de PrEP, notadamente, hepatites, sinais e sintomas sugestivos de infecção aguda por HIV e alteração das funções renais, de acordo com o estabelecido pelo protocolo do Ministério da Saúde. Serão excluídos, também, pessoas que procuram o uso de PrEP por relação exclusiva com pessoas vivendo com HIV ou com finalidade de reprodução.

Durante a consulta de triagem os indivíduos serão orientados sobre a especificidade do esquema sob demanda, de forma a decidir sobre seu uso de forma informada. Serão destacados a necessidade de planejamento ou adiamento das relações sexuais com pelo menos duas horas de antecedência ou o uso de outros métodos preventivos do HIV nas situações em que não estiver adequadamente protegido pelo uso de PrEP; a maior indicação do esquema para pessoas com períodos de frequência de relação sexual igual ou inferior a um por semana; condições mínimas para garantir uma adesão adequada ao esquema prescrito e condições para realizar consultas e exames trimestrais nos serviços de saúde.

Serviços de saúde participantes

Participarão do estudo os serviços vinculados ao *Estudo Combina!* que iniciaram a oferta de PrEP à distância na fase anterior. Esses serviços se distribuem por regiões do país e possuem uma diversidade no perfil organizacional. São eles o Centro de Referência e Treinamento em DST/aids (CRT), em São Paulo/SP, o Centro de Referência Enfermeira Maria

Conceição da Silva (CREC), em Ribeirão Preto/SP, o Hospital São José (HSJ), em Fortaleza/CE, o Centro de Orientação e Aconselhamento (COA), em Curitiba/PR e o Serviço de Atenção Especializada IAPI (SAE IAPI), em Porto Alegre/RS.

Tempo de observação e censura

Os/as participantes serão observados/as por um período máximo de dois anos e no mínimo de seis meses, com a garantia de que, no mínimo, 2/3 dos/as participantes tenham um período mínimo de 48 semanas de observação. A censura ocorrerá no final do período de observação, nos casos em que for diagnosticada a infecção por HIV ou se o/a participante manifestar o desejo de interromper a participação. Indivíduos que não quiserem ou não tiverem indicação de manter o uso de PrEP serão convidados para manter o seguimento, sem uso de PrEP, com visitas semestrais, até o encerramento do projeto.

Na censura, os/as participantes infectados/as por HIV serão orientados/as a descontinuar a PrEP e o diagnóstico será realizado com o uso do algoritmo do Ministério da Saúde. Casos em uso regular de PrEP terão realizados o exame de genotipagem e obtida amostra de sangue para repositório, com vistas a analisar adesão e aquisição de vírus resistente ao TDF/FTC. Participantes não infectados/as por HIV serão orientados a dar continuidade ao uso de PrEP nos serviços participantes do estudo ou em outros vinculados ao SUS, de acordo com os protocolos existentes.

Amostra e recrutamento

Será constituída uma amostra não probabilística, utilizando duas estratégias: a primeira será a inclusão dos/as 405 participantes do *Estudo Combina!* que escolheram como esquema preferencial o sob demanda, a partir de fevereiro de 2020. Participantes com perda de seguimento e/ou que manifestaram a decisão de interrupção serão, novamente, convidados/as a retomarem o uso. A segunda estratégia é a inclusão de novos/as participantes nos primeiros meses de desenvolvimento do presente projeto. A delimitação de três meses visa garantir o tempo mínimo de observação. O recrutamento dos/as novos/as participantes se dará na rotina dos serviços, de acordo com a capacidade de cada local incorporar novos/as usuários/as de PrEP. Considerando a série histórica desses serviços serão incluídos/as cerca de 90 novos/as participantes, totalizando uma amostra estimada de 495 indivíduos.

O recrutamento desses novos/as participantes ocorrerá entre os/as usuários/as que procuram os serviços para PrEP diária, PEP, TS-HIV ou tratamento de IST. Serão abordados/as na rotina do atendimento, durante as consultas de aconselhamento ou médica, cabendo ao

profissional responsável pelo atendimento identificar a necessidade de PrEP e oferecer a profilaxia. As redes sociais do projeto serão também utilizadas para estimular pessoas a procurarem os serviços. Candidatos/as que tiverem interesse no estudo passarão por um processo de triagem, que é composto pela avaliação do risco de infecção por HIV e das condições de adesão, assim como pela realização de exames clínicos e laboratoriais. Esses procedimentos serão realizados por um/a profissional do serviço e caberá a um/a pesquisador/a do estudo explicar os procedimentos relativos à pesquisa e aplicará o Termo de Consentimento/Assentimento Livre e Esclarecido.

Desfechos epidemiológicos principais

Para a análise da efetividade, serão adotados como desfechos principais a infecção por HIV e as taxa de retenção e adesão. O pressuposto assumido é de que indivíduos em uso de PrEP sob demanda apresentarão taxa de infecção, retenção e adesão similar ao observado entre os/as usuários/as de PrEP diária do *Estudo Combina!*, no mesmo período de uso.

A **infecção por HIV** será mensurada em conjunto com as consultas clínicas trimestrais, com o uso de testes rápidos e confirmados de acordo com o fluxo do Ministério da Saúde.

As **taxas de retenção** serão avaliadas pela retirada dos medicamentos e pela regularidade em consultas clínicas de acompanhamento, registradas nos sistemas de informação dos serviços. Serão considerados como retidos os indivíduos que relataram práticas sexuais de maior risco por HIV nos três meses antecedentes, que realizaram consultas e retiraram os medicamentos de PrEP com no máximo 90 dias de atraso em relação à data esperada de retirada e consulta.

A **adesão** será mensurada por autorrelato, com perguntas realizadas durante a aplicação de questionário comportamental. Serão consideradas medidas de adesão para o uso da primeira dose do medicamento, das doses de encerramento do esquema e o uso do esquema completo. Essas medidas serão tomadas para as últimas três relações sexuais antecedendo a aplicação do questionário. Amostras de sangue serão obtidas para todos os indivíduos que se tornarem infectados por HIV, com vistas a dosagem da concentração de TDF/FTC.

Desfechos epidemiológicos secundários

Como desfechos secundários serão considerados a ocorrência de eventos adversos que levarão à suspensão temporária ou à interrupção do uso de PrEP, a frequência de IST, considerando as taxas de infecção para sífilis, hepatite C, ambas investigadas pelas sorologias, e a de outras IST, verificadas por meio do relato de sinais e sintomas aferido nas consultas

clínicas e/ou questionários e a desinibição sexual. Essa última será mensurada pelas frequências de: parceiros; práticas sexuais penetrativas (anal e vaginal); práticas sexuais penetrativas sem o uso de algum método preventivo; mudanças de acordos sexuais/preventivos com parceiros fixos e uso de drogas nas práticas sexuais. Essas práticas serão analisadas, trimestralmente, para as parcerias fixas e ocasionais, separadamente. O pressuposto é de que em usuários/as de PrEP a frequência das práticas relacionadas à desinibição não será diferente da observada no semestre antecedente à inclusão ou de início da PrEP.

Estratégias de análise dos dados epidemiológicos

Será feita análise descritiva, com exame da consistência dos dados para todas as variáveis. Dados faltantes poderão ser imputados, empregando a técnica de imputação múltipla. Para a análise da efetividade serão comparados desfechos de interesse entre a presente fase e as fases anteriores do estudo, sendo esses calculados como taxas e riscos (com intervalo de 95% de confiança), conforme o apropriado para cada análise. Associações entre exposições e desfechos serão analisadas por meio de razões e de risco relativo, através de modelos lineares generalizados, para controle de possíveis efeitos de confusão, utilizando os "*links*" adequados (*logit*, *log-linear*, *Poisson*) para cada desfecho e análise. Testes para verificar pressupostos do modelo serão utilizados. Em algumas situações, associações estatísticas serão avaliadas por meio da estatística-teste denominada "*Wald-test*". Análises estratificadas serão realizadas para temas de interesse, como tempo de uso, tipo de exposição, adesão a profilaxia e ocorrência de eventos adversos. Serão estimados, ainda, os números de infecções evitadas e de tratamentos necessários para prevenir a transmissão. Serão estimadas prevalências de desistência/abandono do uso da profilaxia, bem como os fatores associados a esse evento, o que será realizado empregando-se as mesmas técnicas descritas acima, com intervalo de 95% de confiança.

Para a análise dos efeitos de desinibição da prática sexual serão analisadas as probabilidades de ocorrência do desfecho no tempo (6º, 12º e 18º meses), assim como calculadas taxas, risco absoluto e risco relativo para o conjunto da população e os recortes de interesse (orientação sexual e motivação para o uso de PrEP, por exemplo). A análise de fatores associados ocorrerá por meio da comparação entre grupos que relatam/não relatam aumento de práticas sexuais desprotegidas, sendo empregadas como medidas de efeito o risco relativo, *odds* ou *hazards*, conforme a análise em questão (com intervalos de 95% de confiança). Modelos de medidas repetidas serão empregados para a análise da ocorrência de eventos ao longo do tempo de seguimento, para o conjunto da coorte e para a comparação entre braços de interesse.

COMPONENTE QUALITATIVO

O componente qualitativo será desenvolvido com base no material empírico produzido na fase 3 do *Estudo Combina!*. Nessa etapa foram realizadas, entre os meses de janeiro a março de 2021, trinta entrevistas qualitativas semiestruturadas com HSH usuários da PrEP sob demanda, selecionados entre todos os serviços colaboradores do estudo. O roteiro utilizado foi subdividido em oito blocos temáticos, sendo: 1) caracterização sociodemográfica do participante, 2) sobre o momento da descoberta e socialização para a sexualidade, 3) caracterização das condições contextuais de moradia, convívio e cotidiano durante a pandemia de covid-19, 4) representações sociais da covid-19 e sobre as medidas de prevenção, 5) covid-19 e a prevenção ao HIV, 6) sobre a PrEP sob demanda, 7) experiências de acesso e uso do serviço de saúde, e, por fim, 8) representações dos participantes sobre o HIV e prevenção.

O tempo aproximado de duração das entrevistas foi de 45 minutos e os participantes tiveram, ao menos, uma dispensação de comprimidos. Após consentimento explícito, as entrevistas foram realizadas virtualmente via videoconferência gravada da plataforma *Google Meet* e todas as entrevistas foram realizadas por pesquisadores previamente treinados e familiarizados com o roteiro.

Os áudios já foram extraídos e transcritos por equipe especializada e, após revisão, as deverão ser organizadas e categorizadas por eixo temático no software QSR Nvivo® 12. O número final de entrevistas foi determinado pelo critério de saturação teórica (44,45) e buscou-se garantir a diversidade dos participantes por categorias de raça/cor, idade, escolaridade, tipo de parceria (casual, estável), trabalho sexual e status sorológico para HIV das parcerias sexuais.

Estratégias de análise dos dados qualitativos

Na operacionalização da análise do material empírico, buscaremos identificar e compreender as possibilidades de interação entre os diferentes marcadores sociais (raça, gênero, sexualidade, classe, entre outros), com olhar atento às diferenças que produzem ou condicionam experiências individuais e coletivas de desvantagens e desigualdades sociais a partir dos pressupostos teóricos-metodológicos da interseccionalidade (46–49).

A interseccionalidade, por sua vez, pode ser definida como uma ferramenta analítica que nos auxilia na compreensão do funcionamento e do efeito produzido pela ação dos diferentes sistemas de opressão (racismo, sexismo, homofobia etc.) e na maneira que eles condicionam e se materializam nas experiências individuais e coletivas das pessoas, criando, por sua vez, privilégios e desvantagens no âmbito social e relacional (48–50).

Para isso, seguiremos as seguintes etapas de análise: 1. Impregnação do material empírico produzido a partir da leitura da íntegra das transcrições das entrevistas; 2. Organização e categorização temática das categorias empíricas extraídas do roteiro e dos principais temas emergentes das entrevistas realizadas; 3. Primeira síntese do material, à luz da abordagem interseccional, a partir das categorias relacionadas às percepções dos participantes sobre a PrEP (diária e sob demanda), especificamente, e sobre os demais métodos de prevenção ao HIV disponíveis, o contexto da descoberta da PrEP, bem como os fatores individuais e contextuais que influenciaram na escolha e na tomada de decisão por busca e uso da profilaxia e, por fim, como se deu o processo de gerenciamento cotidiano do uso da PrEP sob demanda, explorando os fatores que influenciam na tomada de decisão de iniciar e finalizar um esquema e possíveis estratégias adotadas para a manutenção da adesão; 4. Articulação dos resultados obtidos na primeira síntese com os dados disponíveis na literatura mais atual sobre os tópicos analisados; e 5. Síntese final dos resultados informados pela literatura científica e conclusões.

MONITORAMENTO DE PREP À DISTÂNCIA

No Eixo 1 da fase 3 do *Estudo Combina!* os/as usuários/as que utilizam a profilaxia a pelo menos seis meses foram convidados/as a optar entre o seguimento clínico realizado segundo as atuais diretrizes do Ministério da Saúde (consultas sempre presenciais) ou um seguimento com avaliações à distância, intercaladas por avaliação anual presencial (aqui denominado de “PrEP à distância”). Os indivíduos que escolherem o seguimento de PrEP à distância foram observados, por um período de um ano, em relação à regularidade do seguimento clínico, à adesão ao uso do medicamento, à frequência de diagnóstico de IST e frequência das práticas sexuais com maior risco de infecção por HIV. O pressuposto adotado nesse eixo de estudo foi o de que o seguimento com avaliações clínicas à distância não terá repercussões negativas nesses indicadores, quando comparado ao período anterior, quando o indivíduo realizou o seguimento tradicional previsto nos protocolos vigentes do Ministério da Saúde.

Uma plataforma de gerenciamento de consultas de PrEP à distância foi desenvolvida acoplada ao SICLOM, de forma a permitir a interação entre os atendimentos presenciais e à distância. Contudo, durante a implementação da plataforma e ao longo de todo o acompanhamento dos/as usuários/as em PrEP à distância, os/as pesquisadores/as de campo do estudo assumiram papéis importantes em atividades gerenciais e administrativas fundamentais para a sobrevivência deste tipo de seguimento (envio e acompanhamento do preenchimento do

formulário de avaliação clínica, atualização da dispensação de comprimidos etc.). Diante disso, é necessário o desenvolvimento de atividades para inserir o atendimento à distância na rotina dos serviços. Isso exige a realização de treinamento, o estabelecimento e o acompanhamento de novos procedimentos e a vinculação dos/as usuários/as à nova rotina. Essas atividades serão atribuição dos/as pesquisadores/as vinculados/as ao estudo que estão atuando em cada serviço.

ASPECTOS ÉTICOS GERAIS

O estudo segue a Resolução CNS nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). As informações relacionadas à identificação dos/as pacientes e dos serviços pesquisados serão mantidas em sigilo e os dados de identificação serão armazenados em bancos independentes.

Todos os indivíduos incluídos na primeira etapa manifestaram o consentimento/assentimento para a participação no estudo no momento inicial de seguimento. Assim, um termo de consentimento/assentimento será aplicado somente para novos/as participantes (Anexo B). Esse termo de consentimento/assentimento será aplicado no momento de triagem e de escolha do esquema de PrEP. A aplicação será realizada por um/a pesquisador/a vinculado/a ao projeto, que apresentará o termo por escrito e esclarecerá verbalmente os procedimentos da pesquisa e eventuais palavras ou expressões contidas no documento não entendidas pelos/as participantes. A assinatura será em duas vias e uma cópia assinada será entregue ao participante. A cópia que ficará em posse do projeto será guardada em arquivo trancado, como forma de garantir o sigilo. Para casos de pessoas que apresentarem alguma impossibilidade, o termo será lido integralmente pelo/a pesquisador/a. Durante a aplicação será também esclarecido a formação do repositório de amostras sanguíneas para pessoas que se infectem por HIV, seus objetivos e o direito do participante de solicitar a destruição ou retirada das amostras a qualquer momento que desejar.

Como nas etapas anteriores, será mantida a inclusão de novos/as participantes com 16 e 17 anos de idade. Para eles, a aplicação do termo assentimento livre e esclarecido seguirá o mesmo procedimento definido nas fases anteriores do projeto, que é a adoção do mesmo procedimento que o serviço utilizou para prestar o cuidado para o/a jovem candidato/a à participação. Assim, se para a prestação do cuidado o serviço requereu a presença e consentimento dos pais ou responsáveis, haverá a aplicação do termo de consentimento para os pais ou responsáveis e de assentimento para o/a participante de 16 e 17 anos. Se a prestação do cuidado ocorreu com a concordância exclusiva do participante de 16 e 17 anos, será aplicado somente o termo de assentimento, assinado pelo indivíduo de 16 e 17 anos. Isso ocorrerá após

o/a pesquisador/a reavaliar a capacidade de discernimento e decisão autônoma do/a participante.

A inclusão desse grupo etário e os procedimentos adotados para aplicação dos termos de consentimento e assentimento se devem: 1. indivíduos nessa faixa etária apresentam alta vulnerabilidade para a infecção pelo HIV e são responsáveis por uma parte expressiva dos novos casos de aids registrados no país; 2. esses indivíduos procuraram e estão em tratamento nos serviços, sendo, portanto, sujeitos das intervenções analisadas nesse projeto; 3. a solicitação de autorização dos pais ou responsáveis impossibilitaria a inclusão de uma parte importante desses indivíduos, por pressupor a revelação de práticas ou identidades não desejadas. Isso criaria um viés que tornaria inadequada a inclusão desses indivíduos no estudo; 4. a exclusão desses indivíduos impossibilitaria o conhecimento de especificidades que auxiliarão a definição de políticas para o melhor uso dos métodos preventivos nesse grupo; e 5. os procedimentos previstos no sistema de saúde brasileiro e nas normativas do Ministério da Saúde preveem o atendimento regular e sem barreiras dessa população, com autonomia de autorização de pais e responsáveis.

Indivíduos infectados serão, prioritariamente, seguidos nos serviços participantes do estudo que possuem o serviço ambulatorial e, na impossibilidade ou por opção do indivíduo, haverá o encaminhamento para a rede de referência do SUS. O acesso aos insumos de prevenção será garantido aos participantes mesmo após a finalização do projeto.

A difusão científica dos resultados será realizada de forma a evitar situações de preconceito ou estigmatização de pessoas mais expostas à infecção pelo HIV ou que vivem com a doença no país, assim como dos serviços participantes do estudo.

Todos os bancos de dados de análise e a divulgação dos resultados não terão campos ou elementos que permita a identificação individual dos participantes.

PROCEDIMENTOS PARA ENVIO DE MENSAGENS E INTERAÇÕES COM OS/AS USUÁRIOS/AS

Pesquisadores/as do estudo poderão entrar em contato com os/as participantes, assim como, haverá uma contínua interação entre profissionais do serviço, pesquisadores/as de campo e usuários/as, de forma a viabilizar as avaliações clínicas, os agendamentos e a aplicação dos instrumentos de coleta de dados. Participantes poderão, quando desejar, receber lembretes de consultas agendadas ou mensagens de suporte para a adesão à profilaxia. Essas interações serão realizadas eletronicamente utilizando *chat* em *site* do projeto, mídias sociais ou telefone. Será avaliada, ainda, a possibilidade de utilizar inteligência artificial para o suporte à adesão. As

formas de contato e os procedimentos que deverão ser adotados para preservar a privacidade dos/as participantes e o sigilo das mensagens serão previamente acordadas com cada participante, durante a aplicação do termo de consentimento/assentimento. Nessa oportunidade o/a participante deverá indicar a preferência por *WhatsApp*, outros comunicadores de mídias sociais ou o não desejo de contatos. O/A participante poderá, ainda, definir que tipo de contato permite.

Os bancos de dados serão armazenados no servidor do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, seguindo os protocolos de segurança da instituição e com acesso privativo dos/as pesquisadores/as principais. No que se refere ao contato por meio das mídias sociais, os *chips* utilizados serão propriedade do estudo, para uso exclusivo nos serviços. As mensagens serão apagadas ao final do estudo, porém, os/as participantes poderão solicitar que elas sejam apagadas integral ou parcialmente, no momento que desejar. Caso seja utilizada a inteligência artificial para interações, o/a participante terá que anuir o uso, o que é feito quando ele/a entra no sistema (o sistema não entra ativamente em contato). Para o uso dessas informações com finalidade de pesquisa, será pedido novo consentimento.

RISCOS DEVIDO A PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

Em geral a PrEP é bem aceita e tolerada pelos/as usuários/as, mas os/as participantes poderão ter eventos colaterais devido ao uso dos antirretrovirais. Os efeitos adversos mais frequentes são vômitos, cefaleia (dor de cabeça), gases intestinais e edemas (inchaço causado por excesso de líquidos). Esses eventos podem ocorrer em 25% dos casos, mas costumam desaparecer logo no primeiro mês de uso da medicação. Ao longo do tempo pode haver comprometimento renal, mas que são reversíveis com a interrupção do medicamento. Para aumentar a segurança, trimestralmente, serão realizados exames clínicos e laboratoriais para monitorar suas funções renais. O estudo se responsabilizará por toda a atenção à saúde dos/as participantes relacionadas a algum problema decorrente da participação destes no estudo.

Não é possível garantir o total sigilo e a privacidade das mensagens trocadas entre os/as participantes e os/as pesquisadores/as do estudo por meio das redes sociais, porque algumas das redes sociais não têm procedimentos seguros para essa finalidade. Além disso, o celular ou computador que os/as participantes ou que os/as pesquisadores/as utilizam para se comunicar podem ser invadidos e as mensagens podem ser vazadas para o público. Também por isso,

evitaremos transmitir informações que exponham a privacidade dos/as participantes nas interações mantidas através das redes sociais.

Por fim, os/as participantes não possuem benefícios diretos e imediatos, embora a substituição das consultas presenciais poderá permitir uma utilização do serviço pelos usuários/as de acordo com suas necessidades. Além disso, a participação no estudo pode permitir que a PrEP sob demanda esteja futuramente disponível no SUS para um número maior de pessoas.

LIMITES E RISCO DO ESTUDO

Os riscos do estudo estão relacionados, principalmente, aos serviços e à pandemia de covid-19. A capacidade de atendimento dos serviços pode ser alterada ao longo do estudo, devido a variações na disponibilidade de profissionais, aumento de demanda ou mudanças organizacionais. Essas alterações podem ter um impacto negativo na inclusão de novos/as usuários/as e na realização do seguimento clínico dos/as participantes. Isso levaria a uma redução da amostra e do número de observações planejadas no estudo, que está diretamente relacionado à realização de consultas clínicas. Esses riscos são amenizados pelo fato de os serviços estarem organizados há muito tempo, de serem referência para o HIV em suas regiões e, especialmente, pela maior parte dos/as participantes já terem sido incluídos/as na primeira etapa do estudo. No que tange a covid-19, um agravamento das tendências epidemiológicas, poderia levar a uma nova restrição de circulação de pessoas, a limitação nos atendimentos e, mesmo, a interrupção de consultas para inclusão e seguimento clínico. Esses fatos ocorreram ao longo do ano de 2020 e início de 2021. O aumento da taxa de vacinação, porém, reduz esse risco.

ATIVIDADES E PRAZO DE EXECUÇÃO

Descrição das Atividades	Meses					
	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12
Definição da amostra, instrumentos de coleta de dados e início do campo para análise do efeito de chatbot na adesão	X					

Inclusão e seguimento dos participantes no uso de PrEP sob demanda	X	X	X	X		
Supervisão e qualidade dos dados		X		X	X	
Análise da efetividade e das razões de escolha		X	X	X	X	X
Análise do chatbot				X	X	
Relatórios				X		X

ORÇAMENTO

O presente projeto tem o orçamento previsto de R\$ 421.649,00, com os valores detalhados nos anexos II e III.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *N Engl J Med*. 2010 Dec 30;363(27):2587–99.
2. Grulich AE, Guy R, Amin J, Jin F, Selvey C, Holden J, et al. Population-level effectiveness of rapid, targeted, high-coverage roll-out of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: the EPIC-NSW prospective cohort study. *Lancet HIV*. 2018 Nov 1;5(11):e629–37.
3. Ville de Paris. VIH: baisse de 16% des nouveaux cas de - Ville de Paris [Internet]. 2019 [cited 2021 Aug 3]. p. 1. Available from: <https://www.paris.fr/pages/vih-baisse-de-16-des-nouveaux-diagnostics-d-infection-7131>
4. Ravasi G, Grinsztejn B, Baruch R, Guanira JV, Luque R, Cáceres CF, et al. Towards a fair consideration of PrEP as part of combination HIV prevention in Latin America. *J Int AIDS Soc*. 2016 Oct 18;19(7 (Suppl 6)):21113.
5. Zablotska I, Grulich AE, Phanuphak N, Anand T, Janyam S, Poonkasetwattana M, et al. PrEP implementation in the Asia-Pacific region: Opportunities, implementation and barriers. *J Int AIDS Soc*. 2016;19(7(Suppl 6)):21119.
6. Siegler AJ, Mouhanna F, Giler RM, Weiss K, Pembleton E, Guest J, et al. The prevalence of pre-exposure prophylaxis use and the pre-exposure prophylaxis-to-need ratio in the fourth quarter of 2017, United States. *Ann Epidemiol*. 2018 Dec;28(12):841–9.
7. Zucchi EM, Grangeiro A, Ferraz D, Pinheiro TF, Alencar T, Ferguson L, et al. Da evidência à ação: desafios do Sistema Único de Saúde para ofertar a profilaxia pré-exposição sexual (PrEP) ao HIV às pessoas em maior vulnerabilidade. *Cad Saude Publica*. 2018;34(7):e00206617.
8. Bavinton BR, Grulich AE. HIV pre-exposure prophylaxis: scaling up for impact now and in the future. *Lancet Public Heal*. 2021 Jul;6(7):e528–33.
9. World Health Organization (WHO). Guidelines: updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring. 2021;
10. Molina J-M, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2237–46.
11. Benso J, Ciapponi A. Uso de anillo vaginal con dapivirina para prevención de infección

- por HIV en mujeres. Evidencia, Actual en la práctica ambulatoria. 2020 Jan;22(4):e001067.
12. International Partnership for Microbicides Belgium (AISBL). Dapivirine Vaginal Ring 25 mg (dapivirine): An overview of Dapivirine Vaginal Ring 25 mg and why it received a positive opinion. Bruxelas, Bélgica; 2020.
 13. International Partnership for Microbicides Belgium (AISBL). Anel Vaginal com Dapivirina 25 mg | Agência Europeia de Medicamentos [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 5]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/opinion-medicine-use-outside-EU/human/dapivirine-vaginal-ring-25-mg>
 14. Ministério da Saúde (BR). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para Profilaxia Pré-exposição (PrEP) de risco à infecção pelo HIV. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis do HIV/Aids e das Hepatites Virais.; 2018. p. 52.
 15. Molina J-M, Ghosn J, Algarte-Genin M, Castro DR, Béniguel L, Pialoux G, et al. Incidence of HIV-infection with daily or on-demand PrEP with TDF/FTC in Paris area. Update from the ANRS Prevenir Study. In: JOURNAL OF THE INTERNATIONAL AIDS SOCIETY. 2019. p. 29.
 16. Jongen VW, Hoornenborg E, van den Elshout MAM, Boyd A, Zimmermann HML, Coyer L, et al. Adherence to event-driven HIV PrEP among men who have sex with men in Amsterdam, the Netherlands: analysis based on online diary data, 3-monthly questionnaires and intracellular TFV-DP. J Int AIDS Soc. 2021;24(5):e25708.
 17. Vuylsteke B, Reyniers T, De Baetselier I, Nöstlinger C, Crucitti T, Buyze J, et al. Daily and event-driven pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men in Belgium: results of a prospective cohort measuring adherence, sexual behaviour and STI incidence. J Int AIDS Soc. 2019;22(10):e25407.
 18. Wu HJ, Ku SWW, Li CW, Ko NY, Yu T, Chung AC, et al. Factors Associated with Preferred Pre-Exposure Prophylaxis Dosing Regimen Among Men Who Have Sex with Men in Real-World Settings: A Mixed-Effect Model Analysis. AIDS Behav. 2020;
 19. World Health Organization (WHO). Event-driven oral Pre-Exposure Prophylaxis to prevent HIV for men who have sex with men: update to who's recommendation on oral PrEP. Geneva: World Health Organization; 2019.
 20. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults. JAMA. 2016/07/13. 2016 Jul 12;316(2):191.

21. European AIDS Clinical Society (EACS). EACS Guidelines 9.1, Version 2018. 2018.
22. Haute Autorité de Santé. HauteLa prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH par ténofovir disoproxil/emtricitabine (TRUVADA® et ses génériques) [Internet]. 2019. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-05/bum_truvada_maj_avril2019.pdf
23. SIDA Sol; Ex Aequo; Genres Pluriels; SIDAIS Migrants; Observatoire du SIDA et des Sexualités. Le guide d'utilisation de la PrEP [Internet]. 2017. Available from: <http://observatoire-sidasexualites.be/wp-content/uploads/GUIDE-PREP-V06-WEB-1.pdf>
24. Tan DHS, Hull MW, Yoong D, Tremblay C, O'Byrne P, Thomas R, et al. Canadian guideline on HIV pre-exposure prophylaxis and nonoccupational postexposure prophylaxis. *Can Med Assoc J*. 2017 Nov 27;189(47):E1448–58.
25. Australian Federation of AIDS Organisations. Get PrEP'D [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 9]. p. 1. Available from: <https://getprepd.org.au/>
26. Owen G, Craddock A. How to take PrEP - I Want PrEP Now [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 9]. p. 1. Available from: <https://www.iwantprepnnow.co.uk/how-to-take-prep/>
27. Spinner CD, Lang GF, Boesecke C, Jessen H, Schewe K, Stellbrink HJ, et al. Summary of German-Austrian HIV PrEP guideline. *HIV Med*. 2019 Jul 1;20(6):368–76.
28. Bauer R, Netzer E, Pintado C, Capitant C, Cua E, Etien N, et al. Coverage of Sex Acts by Event-Driven Pre-exposure Prophylaxis: A Sub-Study of the ANRS IPERGAY Trial. *AIDS Behav*. 2020 Nov 29;24(11):3244–51.
29. Vuylsteke B, Reyniers T, Lucet C, Nöstlinger C, Deblonde J, Libois A, et al. High uptake of pre-exposure prophylaxis (PrEP) during early roll-out in Belgium: results from surveillance reports. *Sex Health*. 2019;16(1):80.
30. Camp C, Saberi P. Facilitators and barriers of 2-1-1 HIV pre-exposure prophylaxis. Patel RR, editor. *PLoS One*. 2021 May 20;16(5):e0251917.
31. Vuylsteke B. Daily or event-driven PrEP? Interim results of “Be-PrEP-ared”, a PrEP demonstration project among men who have sex with men in Belgium. In: 22nd International AIDS Conference, Amsterdam, Netherlands. 2018.
32. Siguier M, Mera R, Pialoux G, Ohayon M, Cotte L, Valin N, et al. First year of pre-exposure prophylaxis implementation in France with daily or on-demand tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Sep;74(9):2752–8.
33. Zimmermann HML, Postma LR, Achterbergh RCA, Reyniers T, Schim van der Loeff MF, Prins M, et al. The Impact of Pre-exposure Prophylaxis on Sexual Well-Being

- Among Men Who Have Sex with Men. *Arch Sex Behav*. 2021 Feb 22;1:3.
34. Meyers K, Wu Y, Shin K-Y, Hou J, Hu Q, Duan J, et al. Salient Constructs for the Development of Shared Decision-Making Tools for HIV Pre-Exposure Prophylaxis Uptake and Regimen Choice: Behaviors, Behavioral Skills, and Beliefs. *AIDS Patient Care STDS*. 2021 Jun;35(6):195–203.
 35. Cottrell ML, Prince HMA, Schauer AP, Sykes C, Maffuid K, Poliseno A, et al. Decreased Tenofovir Diphosphate Concentrations in a Transgender Female Cohort: Implications for Human Immunodeficiency Virus Preexposure Prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2019 Apr 9;
 36. Hiransuthikul A, Janamnuysook R, Himmad K, Kerr SJ, Thammajaruk N, Pankam T, et al. Drug-drug interactions between feminizing hormone therapy and pre-exposure prophylaxis among transgender women: the iFACT study. *J Int AIDS Soc*. 2019 Jul;22(7):e25338.
 37. Grangeiro A, Couto MT, Peres MF, Luiz O, Zucchi EM, De Castilho EA, et al. Pre-exposure and postexposure prophylaxes and the combination HIV prevention methods (The Combine! Study): Protocol for a pragmatic clinical trial at public healthcare clinics in Brazil. *BMJ Open*. 2015;5(8):1–11.
 38. Ferraz DA de S. Experiências de mulheres usuárias de profilaxia pós-exposição sexual ao HIV (PEP sexual): cenários pessoais e programáticos para a prevenção da aids [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.
 39. Santos LA dos. Homens heterossexualmente ativos e gerenciamento de risco de infecção pelo HIV no contexto da Profilaxia Pós-exposição Sexual (PEPsexual): experiências em cinco cidades brasileiras. Universidade de São Paulo; 2019.
 40. Ferraz D, Couto MT, Zucchi EM, Calazans GJ, dos Santos LA, Mathias A, et al. AIDS- and sexuality-related stigmas underlying the use of post-exposure prophylaxis for HIV in Brazil: findings from a multicentric study. *Sex Reprod Heal matters*. 2019;27(3):107–21.
 41. Kauss B, Leal AF, Grangeiro A, Couto MT. “Repeat offenders” in care, but with no right to prevention: An analysis of the availability of postexposure prophylaxis for HIV in Porto Alegre, Brazil. *Salud Colect*. 2020 Mar 27;16:e2463.
 42. Massa VC. Masculinidades e juventudes na prevenção combinada frente ao HIV/aids: um estudo sobre risco/vulnerabilidade e contexto assistencial de homens jovens que buscam profilaxia pós-exposição sexual (PEPSexual) em cinco cidade. Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2020.

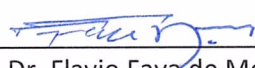
43. Grangeiro A, do Nascimento MMP, Zucchi EM, Ferraz D, Escuder MM, Arruda É, et al. Nonoccupational post-exposure prophylaxis for HIV after sexual intercourse among women in Brazil: Risk profiles and predictors of loss to follow-up. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(39).
44. Gomes R, Souza ER de, Minayo MC de SC de S, Malaquias JV, Silva CFR da, others, et al. Organização, processamento, análise e interpretação dos dados: o desafio da triangulação. In: MINAYO MC de S, ASSIS SG de, SOUZA ER de, editors. *Avaliação por triangulação de métodos: abordagem de programas sociais*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2005. p. 185–221.
45. Patton MQ. *Qualitative evaluation and research methods*. Vol. 14, *Research in Nursing & Health*. Cambridge: SAGE Publications, inc; 1990. 532 p.
46. Crenshaw K. Mapping the Margins: Intersectionality, Identity Politics, and Violence against Women of Color. *Stanford Law Rev*. 1991;43(6):1241.
47. Piscitelli A. Interseccionalidades, categorias de articulação e experiências de migrantes brasileiras. *Soc e Cult*. 2008 Dec 18;11(2):263–74.
48. McCall L. The complexity of intersectionality’Signs: *Journal of Women in Culture and Society*. 2005;
49. Couto MT, Oliveira E, Separavich MAA, Luiz O do C. [The intersectional feminism theory in Public health: narrative review of theoretical-methodological studies. [in Press. 2019;
50. Collins PH, Bilge S. *Intersectionality*. John Wiley & Sons; 2020.

ANEXO I

SOLICITAÇÃO DE CARTA ACORDO

Título do Projeto:	A Efetividade da Profilaxia Pré-Exposição Sexual Sob Demanda em uma coorte de homens cisgêneros que fazem sexo com homens, mulheres transsexuais e travestis
Instituição Beneficiária:	Fundação Faculdade de Medicina
CNPJ:	56.577.059/0001-00
Endereço da Instituição com CEP:	Avenida Rebouças, 381, Jardim Paulista – CEP: 05401-000 – São Paulo - SP
Nome do Responsável Legal:	Prof. Dr. Flavio Fava de Moraes
Telefone:	(011) 3016-4949
E-mail:	ffm@ffm.br
Coordenador(a) Técnico (a) das Atividades do Projeto:	Alexandre Grangeiro
Telefone:	(11) 3061-7076
E-mail:	ale.grangeiro@usp.br
Responsável Financeiro:	Amaro Angrisano
Telefone:	(011) 3016-4971
E-mail:	angrisano@ffm.br
Montante:	(Valor total) R\$ 421.649,00
Período de execução:	Número de meses: 12
Dados bancários	Banco (nome e código): Banco do Brasil - 001 Agência: 1897-X Conta Corrente: 205881-2
ORÇAMENTO DO PROJETO	
Elemento de despesa	Valor Total (R\$)
Passagens e Diárias	R\$ 11.100,00
Equipamentos (20%)	-
Construção e Reforma de Espaço Físico (20%)	-
Serviços de Pessoa Física	R\$ 378.350,00
Treinamento e Capacitação	-
Serviços, Materiais e Fornecimento	R\$ 32.199,00
TOTAL	R\$ 421.649,00

São Paulo, 22 de outubro de 2021.


Prof. Dr. Flavio Fava de Moraes
Diretor Geral

Cartas Acordo - Orçamento detalhado

Viagens (LOA TRAVEL)			
Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Total
Passagens nacionais (Fortaleza-SP; Curitiba-SP; e Porto A	3	R\$ 1.700,00	R\$ 5.100,00
Diárias (3 diasX3viagens)	9	R\$ 400,00	R\$ 3.600,00
Ajuda de Custo para os Participantes	60	R\$ 40,00	R\$ 2.400,00
TOTAL			R\$ 11.100,00

Equipamentos (LOA EQUIPMENT)			
Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Total
			-
TOTAL			-

Construção (Renovação de instalações) (LOA CONSTRUCTION O RENOVATION OF FACILITIES)			
Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Total
			-
TOTAL			-

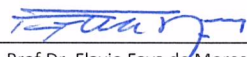
Pessoal (LOA PERSONNEL / LABOR)			
Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Total
Coordenador de campo - Geral (1 contrato por bolsa, 12 meses)	12	R\$ 5.000,00	R\$ 60.000,00
Coordenador - Gestão de dados (1 contrato por bolsa, 12 meses)	12	R\$ 3.300,00	R\$ 39.600,00
Pesquisador de Campo - Sítios: Porto Alegre, Curitiba, Ribeirão Preto e Campos Eliseos (5 contratos por bolsa, 12 meses)	29	R\$ 2.550,00	R\$ 73.950,00
Pesquisador de campo - Sítio: Fortaleza (1 contrato por bolsa, 8 meses)	8	R\$ 3.000,00	R\$ 24.000,00
Pesquisador de campo - Sítio: CRT (2 contratos por bolsa, 8 meses)	16	R\$ 3.800,00	R\$ 60.800,00
Avaliador do Chatbot para adesão (1 contrato por bolsa, produto)	1	R\$ 8.000,00	R\$ 8.000,00
Analista de dados qualitativos (1 contrato por bolsa, 10 meses)	10	R\$ 4.200,00	R\$ 42.000,00
Analista de dados quantitativos (1 contrato por bolsa, 10 meses)	10	R\$ 4.200,00	R\$ 42.000,00
Supervisão de campo (1 contrato por bolsa, 8 meses)	8	R\$ 3.500,00	R\$ 28.000,00
TOTAL			R\$ 378.350,00

Serviços, materiais e suprimentos (LOA SERVICES, MATERIALS AND SUPPLIES)			
Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Total
Pacote de dados de internet de celular para retenção de participantes	12	R\$ 359,00	R\$ 4.308,00
DBS para repositório de pessoas trans e com HIV+	458	R\$ 14,50	R\$ 6.641,00
Dosagem de TDF/FTC em soroconvertores	10	R\$ 1.375,00	R\$ 13.750,00
Publicação de relatório	3	R\$ 2.500,00	R\$ 7.500,00
TOTAL			32.199,00

Treinamento e capacitação (LOA TRAINING & CAPACITY BUILDING)			
Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Total
			-
TOTAL			-

TOTAL			R\$ 421.649,00
-------	--	--	----------------

São Paulo, 22 de outubro de 2021.


 Prof.Dr. Flavio Fava de Mores
 Diretor Geral

Anexo III

Orçamento e cronograma de atividades/implementação de categorias de despesa

CRONOGRAMA		M4+1	M4+2	M4+3	M4+4	M4+5	M4+6	M4+7	M4+8	M4+9	M4+10	M4+11	M4+12	TOTAL
Atividade	Categoria de Despesa	(R\$)	(R\$)	(R\$)	(R\$)	(R\$)	(R\$)	(R\$)	(R\$)	(R\$)	(R\$)	(R\$)	(R\$)	(R\$)
Atividade 1 - Definição da amostra, instrumentos de coleta de dados e início do campo para análise do efeito de Chatbot na adesão	PASSAGENS E DIÁRIAS													-
	PESSOA FÍSICA	R\$ 3.300,00												R\$ 3.300,00
	SERVIÇOS, MATERIAIS E EQUIPAMENTOS													-
	MATERIAL PERMANENTE													-
	TERCEIRIZAÇÃO DE SERVIÇOS													-
Total Atividade 1		R\$ 3.300,00												R\$ 3.300,00
Atividade 2 - Inclusão e seguimento dos participantes no uso de PEP sob demanda	PASSAGENS E DIÁRIAS													-
	PESSOA FÍSICA	R\$ 200,00	R\$ 200,00	R\$ 200,00	R\$ 200,00	R\$ 200,00	R\$ 200,00	R\$ 200,00	R\$ 200,00	R\$ 200,00	R\$ 200,00	R\$ 200,00	R\$ 200,00	R\$ 2.400,00
	SERVIÇOS, MATERIAIS E EQUIPAMENTOS	R\$ 25.800,00	R\$ 29.100,00	R\$ 29.100,00	R\$ 29.100,00	R\$ 29.100,00	R\$ 26.550,00	R\$ 26.550,00	R\$ 26.550,00	R\$ 26.550,00	R\$ 26.550,00	R\$ 26.550,00	R\$ 26.550,00	R\$ 221.850,00
	MATERIAL PERMANENTE													-
	TERCEIRIZAÇÃO DE SERVIÇOS													-
Total Atividade 2		R\$ 26.000,00	R\$ 30.300,00	R\$ 30.300,00	R\$ 30.300,00	R\$ 30.300,00	R\$ 27.650,00	R\$ 27.650,00	R\$ 27.650,00	R\$ 27.650,00	R\$ 27.650,00	R\$ 27.650,00	R\$ 27.650,00	R\$ 246.949,00
Atividade 3 - Supervisão e qualidade dos dados	PASSAGENS E DIÁRIAS													-
	PESSOA FÍSICA													-
	SERVIÇOS, MATERIAIS E EQUIPAMENTOS													-
	MATERIAL PERMANENTE													-
	TERCEIRIZAÇÃO DE SERVIÇOS													-
Total Atividade 3														-
Atividade 4 - Análise da efetividade e das razões de escolha	PASSAGENS E DIÁRIAS													-
	PESSOA FÍSICA													-
	SERVIÇOS, MATERIAIS E EQUIPAMENTOS													-
	MATERIAL PERMANENTE													-
	TERCEIRIZAÇÃO DE SERVIÇOS													-
Total Atividade 4														-
Atividade 5 - Análise do Chatbot	PASSAGENS E DIÁRIAS													-
	PESSOA FÍSICA													-
	SERVIÇOS, MATERIAIS E EQUIPAMENTOS													-
	MATERIAL PERMANENTE													-
	TERCEIRIZAÇÃO DE SERVIÇOS													-
Total Atividade 5														-
Atividade 6 - Relatório	PASSAGENS E DIÁRIAS													-
	PESSOA FÍSICA													-
	SERVIÇOS, MATERIAIS E EQUIPAMENTOS													-
	MATERIAL PERMANENTE													-
	TERCEIRIZAÇÃO DE SERVIÇOS													-
Total Atividade 6														-
TOTAL		R\$ 30.300,00	R\$ 30.300,00	R\$ 42.100,00	R\$ 42.100,00	R\$ 42.100,00	R\$ 42.100,00	R\$ 39.550,00	R\$ 48.750,00	R\$ 50.050,00	R\$ 2.590,00	R\$ 35.799,00	R\$ 21.900,00	R\$ 421.639,00

São Paulo, 22 de outubro de 2021.

Prof. Dr. Flávio Fava de Moraes
 Diretor Geral

CATEGORIA DE DESPESA		Montante Total
PASSAGENS E DIÁRIAS	R\$	11.100,00
PESSOA FÍSICA	R\$	378.550,00
TERCEIRIZAÇÃO DE SERVIÇOS	R\$	-
SERVIÇOS, MATERIAIS E EQUIPAMENTOS	R\$	32.139,00
MATERIAL PERMANENTE	R\$	-
TERCEIRIZAÇÃO DE SERVIÇOS	R\$	-
ADQUISIÇÃO DE ESPAÇO	R\$	-
TOTAL	R\$	421.639,00