

# Panorama do Uso da Doxiciclina como Profilaxia para Infecções Sexualmente Transmissíveis: Uma Revisão Integrativa

## Overview of the Use of Doxycycline as Prophylaxis for Sexually Transmitted Infections: An Integrative Review

### Descripción general del uso de doxiciclina como profilaxis de infecciones de transmisión sexual: una revisión integradora

*Matheus da Silva Alvarenga<sup>1</sup>, Ana Clara Farias De Negri<sup>2</sup>, Maria Clara Tardeli de Almeida<sup>3</sup>, Nicolly da Fonseca Andrade<sup>4</sup>, Mayra da Silva Freire<sup>5</sup>, Vinicius Martins de Menezes<sup>6</sup>*

**Como citar esse artigo.** Alvarenga, MS. Negri, ADF. Almeida, MCT. Andrade, NF. Freire, MS. Menezes, VM. Transtornos mentais relacionados ao trabalho envolvendo enfermeiras (os) notificadas na Bahia. Rev Pró-UniverSUS. 2025; 16(1):93-99.



## Resumo

A utilização da profilaxia pré-exposição ao Vírus da Imunodeficiência Humana (PrEP-HIV) tem sido relacionada ao aumento das demais infecções sexualmente transmissíveis, devido à sua efetividade em reduzir a transmissão do HIV e, conseqüentemente, a adesão ao uso de preservativos. Assim, verifica-se a necessidade de um estudo para analisar as evidências do uso da Doxiciclina contra as ISTs bacterianas, de modo a recomendar a profilaxia pós-exposição como uma política de saúde pública. Realizou-se uma revisão integrativa da literatura com os dados do "Pubmed", "Scielo", "Biblioteca Virtual em Saúde" e "Cochrane Trials" dos últimos 10 anos, usando os descritores "Doença Sexualmente Transmissível", "Doxiciclina" e "Prevenção Primária a Doenças". Nos estudos analisados, observou-se que o uso de doxiciclina em até 24h após o ato sexual desprotegido propiciou menor ocorrência de IST quando comparado aos que não realizaram a profilaxia. Conclui-se, então, que a profilaxia com doxiciclina mostrou-se relevante na contenção do aumento do número de casos entre os indivíduos que apresentam comportamento de risco. Entretanto, ressalta-se a importância da vigilância epidemiológica para a emergência de cepas resistentes ao esquema proposto.

**Palavras-chave:** Doença Sexualmente Transmissível; Doxiciclina; Prevenção Primária a Doenças.

## Abstract

The use of pre-exposure prophylaxis for the Human Immunodeficiency Virus (PrEP-HIV) has been linked to an increase in other sexually transmitted infections due to its effectiveness in reducing HIV transmission and, consequently, adherence to condom use. Therefore, there is a need for a study to analyze the evidence of the use of Doxycycline against bacterial STIs, in order to recommend post-exposure prophylaxis as a public health policy. An integrative literature review was conducted with data from "Pubmed," "Scielo," "Virtual Health Library," and "Cochrane Trials" from the past 10 years, using the descriptors "Sexually Transmitted Disease," "Doxycycline," and "Primary Disease Prevention." In the analyzed studies, it was proven that the use of doxycycline within 24 hours after unprotected sexual activity resulted in a lower occurrence of STIs compared to those who did not perform prophylaxis. It is concluded that prophylaxis with doxycycline proved to be relevant in containing the increase in the number of cases among individuals who engage in risky behavior. However, the importance of epidemiological surveillance for the emergence of strains resistant to the proposed regimen is emphasized.

**Key words:** Sexually Transmitted Disease; Doxycycline; Primary Disease Prevention.

## Resumen

El uso de la profilaxis previa a la exposición al Virus de la Inmunodeficiencia Humana (PrEP-VIH) se ha relacionado con el aumento de otras infecciones de transmisión sexual, debido a su efectividad en reducir la transmisión del VIH y, en consecuencia, la adherencia al uso de preservativos. Así, se observa la necesidad de un estudio para analizar las evidencias del uso de Doxiciclina contra las ITS bacterianas, con el fin de recomendar la profilaxis post-exposición como una política de salud pública. Se realizó una revisión integrativa de la literatura con los datos de "Pubmed", "Scielo", "Biblioteca Virtual en Salud" y "Cochrane Trials" de los últimos 10 años, utilizando los descriptores "Enfermedad de Transmisión Sexual", "Doxiciclina" y "Prevencción Primaria de Enfermedades". En los estudios analizados, se observó que el uso de doxiciclina en hasta 24 horas después del acto sexual desprotegido permitió una menor ocurrencia de ITS en comparación con aquellos que no realizaron la profilaxis. Se concluye, entonces, que la profilaxis con doxiciclina resultó ser relevante en la contencción del aumento del número de casos entre los individuos que presentan comportamiento de riesgo. Sin embargo, se destaca la importancia de la vigilancia epidemiológica para la aparición de cepas resistentes al esquema propuesto.

**Palabras clave:** Enfermedad de Transmisión Sexual; Doxiciclina; Prevencción Primaria de Enfermedades.

### Afiliação dos autores:

<sup>1</sup>Discente da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: matheus.alvarenga.395@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7634-4502>

<sup>2</sup>Discente da Universidade Federal do Estado do Rio De Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. E-mail: Ana.denegri@edu.unirio.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6891-5184>

<sup>3</sup>Discente da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. E-mail: mclaratardeli@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4987-0966>

<sup>4</sup>Discente da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: nicollyandrade12361@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2203-4685>

<sup>5</sup>Discente da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: Mayrasfreire@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2580-5729>

<sup>6</sup>Docente da Universidade de Vassouras e Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. E-mail: vinicius.menezes@univassouras.edu.br ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5170-9576>.

\* E-mail de correspondência: matheus.alvarenga.395@gmail.com

Recebido em: 11/09/24 Aceito em: 22/03/25

## Introdução

O aumento das infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) têm se mostrado uma importante questão de Saúde Pública nos últimos anos, principalmente devido à sua alta incidência entre mulheres trans e homens que fazem sexo com homens (HSH) <sup>1</sup>. Segundo GRANT e colaboradores (2019), esse quadro é parcialmente atribuído ao uso generalizado da profilaxia pré-exposição ao Vírus da Imunodeficiência Humana (PrEP-HIV), o qual praticamente elimina o risco de transmissão da doença <sup>2</sup>. Devido à maior disponibilidade da terapia antirretroviral precoce, houve uma mudança comportamental em relação à prevenção da doença, com o consequente aumento das redes de contato sexual e a diminuição do uso de preservativos. Kenyon, Dijck e Florence (2019) compilaram evidências que associam esses dados (especialmente no grupo HSH) às redes sexuais densas, configurada pela alta rotatividade de parceiros, a qual é consideravelmente maior entre os usuários de PrEP. Nesse contexto, as ISTs curáveis, como sífilis, clamídia e gonorreia apresentam maior incidência - um fato preocupante frente às graves complicações dessas enfermidades <sup>3</sup>.

Ainda de acordo com os dados mais recentes do Ministério da Saúde do Brasil, a sífilis é uma das infecções sexualmente transmissíveis mais prevalentes no país, com aproximadamente 122 mil novos casos da doença entre julho de 2021 e junho de 2022 pelo Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde <sup>4</sup>. Por haver um programa de rastreamento oportunístico na Atenção Primária à Saúde e pela alta eficácia do tratamento, a progressão da doença para sua apresentação terciária, de maior morbidade individual e agravo ao Sistema, é pouco significativa. Ainda assim, seu agente etiológico possui alta infectividade transplacentária, o que levanta preocupações acerca da ocorrência de sífilis congênita e das consequências de longo prazo, quando não letais, aos neonatos infectados <sup>4</sup>. O *Treponema pallidum*, bactéria causadora da doença, é uma espiroqueta de favorável perfil de resistência antimicrobiana e suscetível à Penicilina Benzatina, usualmente utilizada para seu tratamento na APS, além de também ser coberta por tetraciclina <sup>4</sup>.

A clamídia, por outro lado, uma infecção historicamente negligenciada causada pelo bacilo gram-negativo *Chlamydia trachomatis* é reconhecidamente a IST mais prevalente no mundo <sup>5</sup>. A geração de dados epidemiológicos brasileiros a seu respeito, no entanto, é de difícil elaboração, visto que sua infecção é majoritariamente assintomática e que não há programa nacional específico para o rastreamento da doença. Suas principais manifestações são a uretrite peniana e a cervicite, a qual pode evoluir para doença inflamatória pélvica e acarretar em prejuízos à fertilidade feminina,

gerando custos significativos aos Sistemas de Saúde. Por esse motivo, já é bem estabelecida a adoção do tratamento empírico mediante exposição sexual ou suspeita clínica de infecção, sendo esse feito com tetraciclina ou macrolídeos, devido à resistência apresentada à penicilina <sup>5</sup>.

A terceira infecção sexualmente transmissível de significativa morbidade mundial é a gonorreia <sup>6</sup>. Devido à sua apresentação francamente sintomática, com uretrite intensa e repercussões drásticas aos neonatos contactantes por via de parto, foi uma das ISTs mais amplamente tratadas nos primórdios da era antimicrobiana <sup>6</sup>. Isso levou à *Neisseria gonorrhoeae* ampla prevalência de resistência adquirida aos antibióticos mais utilizados, como a penicilina. Atualmente, já ocorrem cepas multi-resistentes e intratáveis em diversos países, como os Estados Unidos e o Reino Unido, mas não no Brasil. Dessa maneira, o atual esquema de tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde é a combinação de Ceftriaxona e Azitromicina, sendo as tetraciclina proscritas por resistência bacteriana <sup>6</sup>.

A Doxiciclina é um antibiótico pertencente à classe farmacológica das tetraciclina, as quais possuem suficientes atributos interseccionais para serem discutidas conjuntamente, no chamado efeito de classe <sup>7</sup>. Essas são agentes bacteriostáticos de largo espectro, com mecanismo de ação voltado à inibição da síntese proteica pela ligação à subunidade 30s ribossomal <sup>7</sup>. Apresentam quase total biodisponibilidade por via oral e importante efeito contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, tanto aeróbias como anaeróbias <sup>7</sup>. Essa característica as faz ser comumente empregadas em diversos contextos clínicos, como malária, leptospirose, pneumonias de origem hospitalar como por *Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina, *Pseudomonas aeruginosa* e causadas por Enterobacter Resistentes a Carbapenemases (ERC). Seus principais efeitos adversos são a fotossensibilidade cutânea, a hepatotoxicidade e as disfunções do trato gastrointestinal, incluindo colite pseudomembranosa por *Clostridium difficile* <sup>7</sup>.

Apesar do favorável perfil farmacocinético, sua ampla aplicabilidade também as torna suscetíveis à resistência adquirida por seleção populacional das bactérias-alvo, como se deu com seu uso nas infecções por *Neisseria gonorrhoeae* <sup>8</sup>. Atualmente, estão descritos três mecanismos de resistência à ação da Doxiciclina <sup>8</sup>. Destacam-se a expressão de bombas de efluxo em membrana plasmática e de proteínas citoplasmáticas encarregadas da alosteria das subunidades ribossomais alvo, que juntas apresentam a maior prevalência na autoria da redução clinicamente relevante de suscetibilidade bacteriana <sup>8</sup>. Genes já identificados como responsáveis por tais mecanismos, como o tetM, estão majoritariamente localizados nos plasmídeos celulares,

o que sugere forte influência da grau de interação da microcomunidade bacteriana em sua transmissão<sup>8</sup>.

Esse artigo objetiva definir os benefícios e os malefícios do uso da doxiciclina pós-exposição como uma política de saúde pública em pacientes de alto risco para ISTs.

## Metodologia

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo. Cabe ressaltar que a pesquisa foi desenvolvida com auxílio de material já elaborado, constituído apenas de artigos científicos primários.

Nesse sentido, foi utilizada uma combinação dos descritores formados entre os termos alternativos das palavras e seus originais dos termo “Doença Sexualmente Transmissível”, “Doxiciclina” e “Prevenção Primária a Doenças”, disponibilizados pelo DECS e seus correspondentes no MESH ligados pelo operador booleano “or”. Foi utilizado a seguinte oração abaixo, “(Sexually Transmitted Disease OR Sexually Transmitted Diseases OR Venereal Diseases OR Venereal Disease OR STDs OR Sexually Transmitted Infections OR Sexually Transmitted Infection OR STIs OR STI) AND (Doxycycline OR Doxycycline Monohydrate OR Vibramycin OR Atridox or Doxycycline Phosphate OR BMY-28689 OR BMY 28689 OR BMY28689 OR BU-3839T OR BU 3839T OR BU3839T OR Doryx OR Doxycycline Calcium Salt OR Doxycycline Hyclate OR Doxycycline Hemiethanolate OR 6-epimer Doxycycline Monohydrochloride OR Dihydrate Doxycycline Monohydrochloride OR Doxycycline Calcium OR Alpha-6-Deoxyoxytetracycline OR Alpha 6 Deoxyoxytetracycline OR Doxycycline-Chinoin OR Doxycycline Chinoin OR Hydramycin OR Oracea OR Periostat OR Vibra-Tabs OR Vibra Tabs OR Vibramycin Novum OR Vibravenos) AND (Primary Disease Prevention OR Primary Disease Preventions OR Primary Prevention OR Primordial Prevention OR Primordial Preventions)”.

Essa pesquisa foi efetuada nas seguintes bases de dados “Pubmed”, “Scielo”, “Biblioteca Virtual em Saúde” e “Cochrane Trials”, usando os seguintes fatores de inclusão: estar escrito em inglês, português ou francês, ser indexado em algum dos bancos de dados analisados, relacionar-se a profilaxia de ISTs e ter sido publicado nos últimos 10 anos. Foram utilizados como fatores de exclusão os artigos que não utilizavam a doxiciclina como profilaxia e artigos que não tratavam de ISTs, pesquisado entre o mês de fevereiro e abril de 2024.

## Resultados e Discussão

Foram analisadas três bases de dados, sendo elas o PubMed, a Scielo e a BVS. No PubMed, foram encontrados 38 artigos no total; dentre eles, 25 se encaixam no recorte, sendo escritos em português ou inglês e sido publicados nos últimos 10 anos; desses, 11 forneciam dados primariamente produzidos, e não haviam trabalhos duplicados. Na Scielo, nenhum artigo sobre o tema foi publicado. No BVS, a pesquisa retornou 01 artigo, mas esse não se enquadrava nos critérios supracitados. Com isso, foram incluídos nesta revisão um total de 11 artigos, todos provenientes do PubMed e respeitando os filtros acima estabelecidos.

Antes de avaliar o potencial do uso de doxiciclina como forma de profilaxia pré e pós exposição para infecções sexualmente transmissíveis para a mitigação deste problema de saúde pública, é necessário averiguar a aceitabilidade de seu uso pela população geral. Com este objetivo, o americano Park *et al* 2021 conduziu um estudo transversal com o uso de estatística descritiva e modelos de regressão logística multivariável para prever a aceitabilidade da DoxiPrEP/PEP entre membros da comunidade e entre profissionais de saúde. Foram entrevistados 288 indivíduos, sendo 212 membros da comunidade e 76 profissionais da saúde. Dentro desta amostra, 67,5% dos membros da comunidade indicaram que fariam seu uso, enquanto entre os profissionais de saúde, 89,5% afirmaram que estariam dispostos a prescrevê-lo, se for recomendado pelo *Center for Disease Control and Prevention*<sup>9</sup>.

Nesta mesma lógica, o canadense Fusca *et al* 2020 realizou um estudo com metodologia similar para averiguar a aceitabilidade da DoxiPrEP/PEP dentro da população de homens que fazem sexo com homens (MHM)<sup>10</sup>. Foram entrevistados 424 participantes (56,4% de Toronto e 43,6% de Vancouver), dos quais 60,1%/44,1% indicavam que estariam dispostos a utilizar a doxiciclina como método de prevenção contra a sífilis. Entretanto, 36,6% foram contra seu uso, o que posteriormente foi associado ao fato de que 55,4% dos indivíduos acreditavam que não estavam em risco de contrair a IST<sup>10</sup>. O estudo conclui que a aceitabilidade ao uso da DoxiPrEP/PEP pode estar associado ao entendimento do risco de adquirir sífilis (odds ratio ajustado [aOR], 1,6; intervalo de confiança de 95% [IC95%], 1,0 - 2,5), assim como ao uso prévio/existente de PrEP para o HIV (aOR, 2,2; IC95%, 1,1-4,3)<sup>10</sup>.

Vale ressaltar também que tanto Park *et al* 2015 quanto Fusca *et al* 2020 encontraram, dentro de suas amostras, preocupações acerca do desenvolvimento de resistência bacteriana contra a doxiciclina. Sobre isso, Fusca *et al* 2020 afirma que não há uma evidência direta sobre a existência de resistência à tetraciclina entre *Chlamydia trachomatis* ou cepas do *Treponema*

*pallidum*, mas Park et al 2015 cita que, após a liberação dos resultados positivos do IPERGAY trial para o uso de DoxiPEP, a *Public Health England* e a *British Association for Sexual Health and HIV* divulgaram uma declaração conjunta alertando que os benefícios da DoxiPEP não compensariam o risco de resistência bacteriana<sup>9,10,11</sup>.

O IPERGAY trial citado é o “*Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomized substudy of the ANRS IPERGAY trial*” e ele teve como objetivo investigar se o uso de doxiciclina como profilaxia pós exposição poderia reduzir a incidência de infecções sexualmente transmissíveis<sup>11</sup>. Para isso, foram randomizados 232 participantes homens que fazem sexo com homens em uso de profilaxia pré-exposição para HIV com tenofovir e emtricitabine, 116 no grupo DoxiPEP, que utilizava doses de 200 mg de doxiciclina em até 24h após a realização de atividade sexual sem preservativo, e 116 no grupo no-PEP, que não usou nenhum tipo profilaxia<sup>11</sup>. Durante o acompanhamento de 8 meses, investigou-se como desfecho primário a ocorrência da primeira IST, definida como a primeira evidência de infecção por sífilis, clamídia ou gonorreia após o início do estudo<sup>11</sup>. Foi demonstrado que a ocorrência da primeira IST em participantes que realizaram a profilaxia com doxiciclina foi menor do que naqueles que não a realizaram (HR 0,53, IC 95% 0,33–0,85; p=0,008), de modo que a incidência, durante o acompanhamento, foi de 37,7 por 100 pessoas-ano no grupo de profilaxia e 69,7 por 100 pessoas-ano no grupo sem profilaxia<sup>11</sup>.

Ao analisar por IST, verificou-se que a ocorrência do primeiro episódio de clamídia em participantes com a DoxiPEP foi menor do que os no-PEP (HR 0,30, IC 95% 0,13–0,70; p=0,006), refletindo a incidência de 8,7 eventos por 100 pessoas-ano no grupo de profilaxia e 28,6 eventos por 100 pessoas-ano no grupo sem profilaxia<sup>11</sup>. Com relação à sífilis, verificou-se que a ocorrência do primeiro episódio de sífilis em participantes que estavam fazendo a profilaxia foi menor do que naqueles que não estavam fazendo (HR 0,27, IC 95% 0,07–0,98; p=0,047), sendo a incidência de 3,7 eventos por 100 pessoas-ano no grupo de profilaxia e 12,9 eventos por 100 pessoas-ano no grupo sem profilaxia<sup>11</sup>. No entanto, resultados similares não foram vistos na gonorréia: a ocorrência do primeiro episódio de gonorreia não diferiu significativamente entre os grupo estudados (HR 0,83, IC 95% 0,47–1,47; p=0,52), sendo a incidência de 28,7 por 100 pessoas-ano no grupo de DoxiPEP e 34,5 por 100 pessoas-ano no grupo no-PEP. Este resultado era esperado, já que era conhecida a alta prevalência de resistência às tetraciclina entre as cepas de *N gonorrhoeae* na França<sup>11</sup>.

O estudo conclui que o uso da DoxiPEP poderia ser considerado como uma estratégia de curto prazo

para prevenção de indivíduos de alto risco<sup>11</sup>. Entretanto, são apontadas algumas limitações: o tempo reduzido de acompanhamento (pode ter superestimado os resultados apresentados), a maior taxa de exposição ao sexo sem preservativo pela população em uso de PEP contra o HIV, a ausência de cegamento dos grupos participantes e a falta de considerações acerca das consequências da antibioticoterapia profilática na seleção de bactérias resistentes.

O mesmo grupo de pesquisa se propôs a analisar a possibilidade de resistência bacteriana no estudo em um sub estudo do “ANRS IPERGAY”<sup>12</sup>. Durante a realização do IPERGAY PrEP trial com doxiciclina foram randomizados 210 dos 232 participantes para a testagem para a infecção por *Mycoplasma genitalium* no início e ao final dos 6 meses de estudo. Foi visto que 32 participantes eram positivos para esta IST, sendo 22 indivíduos no início, uma prevalência de 10,5% (similar à da infecção por clamídia e por gonorreia)<sup>12</sup>. Esta prevalência se manteve ao final dos 6 meses, independentemente do uso ou não da DoxiPEP (9,9% no geral, 10,2% com PEP e 9,6% sem PEP)<sup>12</sup>. Na análise da resistência bacteriana, foi observado a presença de mutação *in vivo* do 16SrRNA do *Mycoplasma genitalium* entre 12,5% das amostras testadas, a qual pode estar associada à resistência à tetraciclina<sup>12</sup>. No entanto, o estudo diz que esses dados merecem confirmação com um maior número de amostras isoladas antes de poder afirmar se é ou não uma limitação no uso da DoxiPEP<sup>12</sup>.

Em 2023 foi publicado o estudo de Luetkemeyer et al que consiste nos resultados de um ensaio aberto e randomizado com homens cis que fazem sexo com outros homens e mulheres transexuais<sup>1</sup>. O estudo foi idealizado com a perspectiva do uso de 200mg de Doxiciclina após 24 horas a 72 horas de qualquer relação sexual anogenital, vaginal ou oral sem preservativo, foi orientado também a não realizar mais de uma dose em 24h<sup>1</sup>. Essa pesquisa teve como objetivo principal avaliar a resistência antimicrobiana à tetraciclina em *N. gonorrhoeae* e *S.aureus* isolados no início do estudo e realizar a comparação com o padrão encontrado durante o estudo<sup>1</sup>. Como desfecho secundário foram analisadas as incidência de cada IST individualmente, perfil de eventos adversos, segurança do uso e aceitabilidade<sup>1</sup>. O grupo de estudos foi organizado em uma proporção 2:1 para receber DOXY-PEP ou tratamento padrão separados em dois públicos diferentes: o primeiro grupo seria composto por 432 pessoas que realizavam profilaxia pré-exposição para HIV, subdivididos em 292 para a DOXY-PEP e 140 para o tratamento padrão, e o segundo grupo seriam 209 indivíduos que vivem com HIV, subdivididos em 141 para a DOXY-PEP e 68 para o tratamento padrão<sup>1</sup>.

Na coorte do primeiro grupo, pelo menos uma IST foi diagnosticada em 61 das 570 consultas trimestrais (10,7%) no grupo da DOXY-PEP e em 82

das 257 (31,9%) consultas trimestrais do tratamento padrão, uma diferença absoluta de 21,2 % e um risco relativo de 0,34 (intervalo de confiança de 95%, 0,24 a 0,46;  $P < 0,001$ ).<sup>1</sup> Esse resultado mostra uma diferença estatística significativa para a utilização de doxiciclina nas pessoas que utilizam-se de profilaxia para o HIV'. A IST mais recorrente foi a gonorreia, desfecho já esperado pelo grupo de estudo, visto que a bactéria possui ampla resistência às tetraciclinas, entretanto houve ainda uma diferença absoluta de 11,1% da contaminação pelo patógeno no grupo que utilizou a medicação quando comparada ao grupo que não utilizou'. Na coorte do segundo grupo, pelo menos uma IST foi diagnosticada em 36 das 305 (11,8%) no grupo da DOXY-PEP e em 39 das 129 consultas trimestrais (30,5%) no tratamento padrão, mostrando uma discrepância de 18,7%, um risco relativo de 0,38 e um  $P < 0,001$ .

Quando foi analisada a questão do tempo até a primeira IST no período do estudo, a incidência foi inferior em média 59% com DOXY-PEP do que com o tratamento padrão nas duas coortes'. Em relação à adesão ao tratamento, 86% dos participantes relataram ter usado de forma adequada e 71% afirmaram nunca ter deixado de usar após a exposição de risco, tal adesão foi provavelmente facilitada devido a difusão do uso das profilaxias pro HIV conhecidas majoritariamente por essa população'.

Esse estudo foi aconselhado a descontinuação precoce, visto que as duas coortes ultrapassaram o limite de interrupção para eficácia e recomendou que todos os participantes recebessem a DOXY-PEP'. Os resultados comprovam uma importante eficácia da profilaxia pós-exposição com uso de 200 miligramas de doxiciclina para todas as ISTs bacterianas gerais, diferente do estudo IPERGAY que não tinha demonstrado efetivamente a redução da infecção pelo gonococo'.

Entretanto, vale enfatizar que, no início do estudo foram observadas resistência à tetraciclina nos gonococos em 27% das 15 culturas e, após o estudo, foi observado em 38% das 13 encontradas nos grupos em uso de DOXY-PEP e 12% dos 16 nos grupos em uso de tratamento padrão'. Além disso, com relação ao *S. aureus*, no início do estudo 12% dos *S. aureus* eram resistentes à doxiciclina e, após a intervenção, o grupo que utilizou a doxiciclina apresentou uma resistência de 16% versus 8% no tratamento padrão ( $P = 0,03$ )<sup>1</sup>. Apesar de ser relevante estatisticamente o aumento significativo na quantidade de bactérias resistentes ao tratamento, o pequeno número amostral limita a sua importância na indução de resistência bacteriana.

O ensaio clínico produzido por Bolan *et al* 2015 estudou a população de homens que fazem sexo com homens e que vivem com HIV<sup>13</sup>. Foram selecionados 30 participantes que tiveram sífilis em duas ou mais ocasiões desde o diagnóstico de HIV para serem randomizados

em dois grupos: o primeiro em uso de DoxiPrEP e o segundo com medidas de contingência (CM) com base em incentivos financeiros para permanecer livre de ISTs. Embora todos os participantes recebessem 25 dólares por visita, os participantes do grupo CM recebiam um adicional de 50, 75 e 100 dólares se testassem negativo para ISTs nas semanas 12, 24 e 36, respectivamente<sup>13</sup>. Este ensaio clínico se diferencia do IPERGAY trial devido ao uso de profilaxia pré-exposição com 100 mg diárias de doxiciclina por 36 semanas e ele observou que a doxiciclina reduziu significativamente a probabilidade do indivíduo de contrair alguma IST de etiologia bacteriana (OR: 0,27; IC: 0,09-0,83)<sup>13</sup>. Mesmo assim, ele apresenta duas limitações essenciais: o número reduzido de participantes e o fato de não haver cegamento.

Mathew R. Golden e H. Hunter Handsfield publicaram um editorial criticando o estudo de Bolan *et al* 2015, no qual também é fornecido um panorama geral sobre IST bacterianas em HSH<sup>14</sup>. Na opinião dos autores, a ideia da PrEP para IST de etiologia bacteriana é muito criativa, porém prematura<sup>14</sup>. Para eles é temerário e precipitado realizar um ensaio clínico dessa monta sem avaliar profundamente risco-benefício em nível individual e populacional, incluindo custo-benefício, assim como avaliar a disposição da população analisada em aceitar o risco associado ao uso de PrEP para IST e o valor que essas pessoas dão em prevenir DSTs, principalmente as assintomáticas e as facilmente tratáveis<sup>14</sup>.

Já no trabalho de Nguyen *et al* 2022, foi utilizado um modelo de estudo denominado Agent Based Model, no qual é programada uma simulação virtual que estima interações de indivíduos entre si e com o ambiente<sup>15</sup>. Nesse caso, foi utilizado como base o modelo de transmissão do HPV e do HIV, e a população utilizada foi a de 10230 HSH da Filadélfia, na Pensilvânia, EUA<sup>15</sup>. Os parâmetros atribuídos a essa população hipotética foram baseados na literatura científica sobre a temática, e os resultados foram ajustados para os dados demográficos locais mais recentes<sup>15</sup>. Como resultados, tem-se que a utilização da DOXY-PEP por 20% da população com uma taxa de adesão adequada de 80% reduziria 10% da prevalência de sífilis em HSH durante os próximos 10 anos<sup>15</sup>. Ainda, quando se analisa a incidência, esse decréscimo seria de 22%, acarretando numa queda significativa na circulação do patógeno<sup>15</sup>.

Outro ponto de importante destaque é que já existem populações que utilizam doxiciclina de forma profilática, como foi visto no estudo de Chow&Fairley realizado em 2019, o qual relatou que 9,9% (n=105) das pessoas que frequentavam o centro de saúde sexual de Melbourne afirmaram ter utilizado a doxiciclina no último mês como prevenção<sup>16</sup>. Mais recentemente publicado no final de 2023 na Alemanha, Hornuss *et al.* realizou uma pesquisa online anônima para avaliar

o uso da doxiciclina como método profilático<sup>17</sup>. Foram analisadas 96 respostas ao questionário em que vinte e dois participantes relataram que já utilizaram PrEP com doxiciclina e seis participantes já utilizaram como PrEP. O resultado dessa pesquisa foi limitado por diversos aspectos, principalmente, pelo baixo número de participantes e por ter sido realizado somente pela comunidade LBTQ<sup>17</sup>. Mesmo assim, esses trabalhos mostram uma crescente utilização da doxiciclina como profilaxia, mesmo não sendo amplamente recomendada pelas organizações de saúde<sup>17</sup>.

Todavia, ainda não sabemos sobre a preferência da utilização do antibiótico como profilaxia, podendo ser pós-exposição ou pré-exposição, de forma intermitente ou dosagem diária, diversas questões ainda estão pendentes de resultados científicos concretos<sup>18</sup>. Com esse preceito, Horn et al. em Sidney, Austrália, 2020, estudou 13 pessoas classificadas como em risco para ISTs através de entrevistas semi-estruturadas visando a questão “O uso regular de antibióticos para prevenir ISTs”<sup>18</sup>. Dentre os critérios de elegibilidade para o estudo se destacam ser sexualmente ativo com relações anais sem preservativos, identificação masculina, autoidentificado como gay ou bissexual, ter testado positivo para sífilis nos últimos 3 anos ou qualquer IST no último ano e ter sido testado positivo para HIV ou ter usado PrEP para HIV por um período mínimo de 6 meses<sup>18</sup>.

O estudo apresentou resultados que podem guiar novos protocolos clínicos para definição do regime antibiótico adotado<sup>18</sup>. Uma das maiores preocupações relatadas na entrevista foi com os efeitos colaterais, especialmente a diarreia, pois prejudicaria a sua relação sexual como parceiro receptivo<sup>18</sup>. Sobre o quesito modalidade, a PrEP foi preterida em relação ao PeP, visto que muitos relatam ter atividades de risco frequentemente<sup>18</sup>.

Em relação às ISTs bacterianas, Horn et al. enfatiza a problemática da normalização de contrair infecções durante o ato sexual, descrevendo esse fato como inevitável<sup>18</sup>. Entretanto, quando foi relatado que a adoção desse método poderia beneficiar a comunidade e não somente o indivíduo, a aceitabilidade do medicamento aumentou de 26,3% para 48,6%<sup>18</sup>. Esse estudo teve diversas limitações, cabe ressaltar alguns pontos, principalmente, a inclusão somente de participantes que residem em Sidney, Austrália, e além disso, os entrevistados já tomavam alguma medicação continuamente seja o antirretroviral ou o PrEP para HIV que pode aumentar a aceitabilidade pela doxiciclina de modo profilático, como visto em outros estudos citados anteriormente<sup>18</sup>.

Por fim, cita-se um novo estudo dessa temática, ainda em processamento. O Oware et al 2023 é uma análise de população de um ensaio clínico randomizado, aberto, com proporção de 1:1 entre o

braço intervenção, feita com Doxiciclina 200 mg/dia, e o controle, no qual as participantes mantiveram a estratégia de testagem e tratamento sistemáticos para clamídia, sífilis e gonorreia<sup>19</sup>. O grande diferencial deste trabalho é a proposição de entender os benefícios em oferecer a profilaxia pós-exposição para ISTs curáveis a uma população até então nunca estudada dentro desta temática: mulheres jovens usuárias de PrEP-HIV<sup>19</sup>. O trabalho foi conduzido no Quênia com 449 mulheres cisgênero entre 18 e 30 anos que já faziam uso de profilaxia pré-exposição para HIV<sup>19</sup>. Neste estudo, 67.5% das mulheres relataram não haver utilizado preservativos na última relação sexual, 36.7% disseram praticar sexo como relação comercial e 16.7% alegaram consumo de álcool antes pré-coito, sendo que 57.4% do total estava em uso de método contraceptivo reversível de longa duração<sup>20</sup>. De todas as participantes, 17.9% tiveram diagnóstico de alguma IST bacteriana durante o estudo, em sua maioria causadas pela *Chlamydia trachomatis* (5.8%)<sup>19</sup>.

O ensaio clínico em questão teve seu protocolo publicado por Stewart et al em 2022, e está em fase de execução e processamento<sup>20</sup>. Será conduzido por 12 meses, acompanhando as participantes com rastreamento, eventual tratamento e checagem de adesão trimestral<sup>20</sup>. O principal desfecho avaliado será a incidência das três principais ISTs bacterianas estudadas, sendo elas a clamídia, a gonorreia e a sífilis<sup>20</sup>. Os demais resultados analisados serão o perfil do uso amplo da doxiciclina, destrinchando acerca da aceitabilidade, segurança, tolerância de efeitos adversos, as consequências no comportamento sexual das usuárias, a adesão ao protocolo e a indução de resistência antimicrobiana<sup>20</sup>. Será também realizada uma análise de custo-benefício acerca da adoção dessa medida em contraponto à já estabelecida prática de rastreamento e tratamento<sup>20</sup>. Apesar de ser um estudo sem cegamento, seus resultados são aguardados com expectativa pela parcela da comunidade científica que se debruça sobre o tema<sup>20</sup>.

## Conclusão

Portanto, foi observado neste estudo o uso da Doxiciclina pós exposição como medida de saúde pública para prevenir as principais ISTs bacterianas, as quais têm aumentado notavelmente nos últimos anos na população de mulheres trans e HSH. Foi apurado em diversos estudos a comprovação eficácia da medicação na prevenção de sífilis, clamídia e gonorreia, além da aceitação pela comunidade e dos profissionais de saúde, embora alguns pesquisadores ainda possuam objeções quanto ao uso, devido a possibilidade de uma resistência bacteriana. É pertinente a demanda de mais estudos para definir se a utilização da Doxiciclina com objetivo de diminuir a incidência de infecções sexualmente

transmissíveis ainda seria benéfica, apesar da criação de uma resistência bacteriana ao medicamento na população.

## Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse de nenhuma natureza.

## Referências

1. B1. Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, Cohen S, Grabow C, Brown CE, et al. Postexposure Doxycycline to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections. *New England Journal of Medicine*. 2023 Apr 6;388(14):1296–306.
2. Mannheimer S, Hirsch-Moverman Y, Franks J, Loquere A, Hughes JP, Li M, et al. Factors Associated With Sex-Related Pre-exposure Prophylaxis Adherence Among Men Who Have Sex With Men in New York City in HPTN 067. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2019 Apr 15;80(5):551–8.
3. Kenyon C, Van Dijck C, Florence E. Facing increased sexually transmitted infection incidence in HIV preexposure prophylaxis cohorts: what are the underlying determinants and what can be done? *Curr Opin Infect Dis*. 2020 Feb;33(1):51–8.
4. Boletim Epidemiológico Sífilis 2022. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde Número Especial. Publicado em Out. 2022. Acesso em Dezembro de 2023
5. Organização Pan Americana de Saúde. “Chlamydia Infection - PAHO/WHO | Pan American Health Organization.” [www.paho.org](http://www.paho.org). Mar. 10AD, [www.paho.org/en/topics/chlamydia-infection](http://www.paho.org/en/topics/chlamydia-infection).
6. Araújo DD, Silva EC da, Pereira H da S, Nascimento MVS do, Santos MP dos. A resistência bacteriana frente a antibióticos utilizados no tratamento da gonorreia: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*. 2021 Mar 11;10(3):e16710313127.
7. Grossman TH. Tetracycline Antibiotics and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Apr 1;6(4):a025387.
8. Nguyen F, Starosta AL, Arenz S, Sohmen D, Dönhöfer A, Wilson DN. Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms. *Biol Chem*. 2014 May 1;395(5):559–75.
9. Park JJ, Stafylis C, Pearce DD, Taylor J, Little SJ, Kojima N, et al. Interest, Concerns, and Attitudes Among Men Who Have Sex With Men and Health Care Providers Toward Prophylactic Use of Doxycycline Against Chlamydia trachomatis Infections and Syphilis. *Sex Transm Dis*. 2021 Sep;48(9):615–9.
10. Fusca L, Hull M, Ross P, Grennan T, Burchell AN, Bayoumi AM, et al. High Interest in Syphilis Pre-exposure and Post-exposure Prophylaxis Among Gay, Bisexual and Other Men Who Have Sex With Men in Vancouver and Toronto. *Sex Transm Dis*. 2020 Apr;47(4):224–31.
11. Molina JM, Charreau I, Chidiac C, Pialoux G, Cua E, Delaugerre C, et al. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet Infect Dis*. 2018 Mar;18(3):308–17.
12. Berçot B, Charreau I, Rousseau C, Delaugerre C, Chidiac C, Pialoux G, et al. High Prevalence and High Rate of Antibiotic Resistance of Mycoplasma genitalium Infections in Men Who Have Sex With Men: A Substudy of the ANRS IPERGAY Pre-exposure Prophylaxis Trial. *Clin Infect Dis*. 2021 Oct 5;73(7):e2127–33.
13. Bolan RK, Beymer MR, Weiss RE, Flynn RP, Leibowitz AA, Klausner JD. Doxycycline prophylaxis to reduce incident syphilis among HIV-infected men who have sex with men who continue to engage in high-risk sex: a randomized, controlled pilot study. *Sex Transm Dis*. 2015

Feb;42(2):98–103.

14. Golden, Matthew R., and H. Hunter Handsfield. Preexposure Prophylaxis to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections in Men Who Have Sex With Men Sexually Transmitted Diseases 42, no. 2 (2015): 104–6. <https://www.jstor.org/stable/48512445>.
15. Tran NK, Goldstein ND, Welles SL. Countering the rise of syphilis: A role for doxycycline post-exposure prophylaxis? *Int J STD AIDS*. 2022 Jan 26;33(1):18–30
16. Chow EPF, Fairley CK. Use of doxycycline prophylaxis among gay and bisexual men in Melbourne. *Lancet HIV*. 2019 Sep;6(9):e568–9.
17. Hornuss D, Mathé P, Usadel S, Zimmermann S, Müller M, Rieg S. Already current practice? A snapshot survey on doxycycline use for prevention of sexually transmitted infections in parts of the German MSM community. *Infection*. 2023 Dec 22;51(6):1831–4.
18. Horn R, Callander D, Haire B. Perceptions of sexually transmissible infection pre-exposure prophylaxis: A qualitative study of high-risk gay and bisexual men in Sydney, New South Wales. *Sex Health*. 2020;17(2):129–34.
19. Oware K, Adiema L, Rono B, Violette LR, McClelland RS, Donnell D, et al. Characteristics of Kenyan women using HIV PrEP enrolled in a randomized trial on doxycycline postexposure prophylaxis for sexually transmitted infection prevention. *BMC Womens Health*. 2023 Jun 3;23(1):296.
20. Stewart J, Bukusi E, Sesay FA, Oware K, Donnell D, Soge OO, et al. Doxycycline post-exposure prophylaxis for prevention of sexually transmitted infections among Kenyan women using HIV pre-exposure prophylaxis: study protocol for an open-label randomized trial. *Trials*. 2022 Dec 16;23(1):495.