

ICAP Journal Club

A revista *Journal Club*, do ICAP, foi concebida para dar informações aos colaboradores e colegas do ICAP sobre a literatura científica mais recente, através de resumos sucintos e análises críticas de estudos importantes, bem como debates sobre as implicações de investigações sobre trabalhos clínicos.

Artigo

Kinuthia J, Dettinger JC, Stern J, et al. Prestação da PrEP com base no risco, em comparação com a universal, durante a gravidez: ensaio aleatorizado tipo cluster no Oeste do Quênia, de 2018 a 2019. *J Int AIDS Soc.* 2023;26(2):e26061. doi:10.1002/jia2.26061

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jia2.26061>

Resumo do Estudo

A gravidez e amamentação são períodos em que o risco de contrair o HIV aumenta, e as mulheres que contraem o HIV durante esses períodos correm maior risco de transmissão vertical do que as que têm doença crônica de HIV. O estudo PrIMA (*PrEP Implementation for Mothers in Antenatal Care*, ou implementação da PrEP para mães a receber cuidados pré-natais) foi um ensaio randomizado tipo cluster, implementado entre Janeiro de 2018 e Julho de 2019, que avaliou dois modelos de oferta de PrEP a mulheres grávidas à procura de cuidados normais de saúde materno-infantil (SMI). As participantes das unidades sanitárias seleccionadas para o grupo Universal receberam aconselhamento padrão sobre PrEP, decidindo se desejavam ou não iniciar a PrEP. As participantes das clínicas aleatorizadas para o grupo Alvo foram avaliadas quanto ao risco de HIV, incluindo uma ferramenta objetiva de classificação do risco, e receberam kits de auto teste para o HIV (HIVST) para testagem dos parceiros em casa; as que se determinou correrem um risco considerável foram oferecidas a PrEP. O estudo registou 4,447 mulheres, que foram acompanhadas durante nove meses a seguir ao parto. No final da fase de acompanhamento do estudo, a análise dos dados não identificou diferenças significativas entre os grupos, em termos da frequência de uma utilização adequada da PrEP. Tendo em conta este resultado, bem como a simplicidade relativa da abordagem do grupo Universal à viabilização de PrEP em contextos de SMI, os autores concluíram que o aconselhamento universal sobre a PrEP é um método ideal de integração da PrEP nos serviços de SMI.

Contexto do Estudo

Vinte unidades sanitárias públicas de SMI em dois distritos do Lago Vitória, no Quênia -- os distritos de Siaya e Homa Bay.

Metodologia

- As clínicas de SMI eram elegíveis se tivessem >350 utentes anuais de cuidados pré-natais (CPN) HIV-negativas e se viabilizassem cuidados pós-natais.

- As clínicas foram aleatorizadas para os grupos Universal ou Alvo, com aconselhamento de PrEP, estratificadas por volume de cuidados pré-natais e por distrito.
- Os critérios de elegibilidade das participantes incluíam: grávidas na data de inscrição; HIV-negativas, conforme documentado nos registos de SMI, na consulta de cuidados pré-natais; que não estivessem actualmente a receber PrEP; com ≥ 15 anos de idade; sem tuberculose; a planear residir na área durante ≥ 1 ano após o parto e receber cuidados pós-natais na unidade do estudo; e que não estivessem registadas em qualquer outro estudo. De acordo com as directrizes nacionais, as que tivessem níveis de depuração da creatinina (CrCl) ≤ 50 mililitros por minuto, ou que tivessem resultados positivos ao antígeno de superfície da hepatite B, não eram elegíveis para PrEP.
- Nas clínicas do grupo Universal, as mulheres que acederam participar receberam aconselhamento sobre PrEP, através de um guião normalizado que apresentava os factores de risco de contraírem o HIV e as considerações de utilização da PrEP, resolvendo então se desejavam iniciar a PrEP. A elegibilidade das mulheres que decidiram iniciar a PrEP foi avaliada por meio de ferramentas e procedimentos nacionais. As participantes do grupo Universal podiam optar por iniciar e ser avaliadas em termos da PrEP na altura da sua inscrição ou em consultas subsequentes, integradas no estudo.
- Nas clínicas do grupo Alvo, as mulheres que tinham acedido participar foram alvo de uma avaliação do risco de HIV, baseada nas directrizes nacionais do Quénia e numa ferramenta que mostrou prever o risco de HIV em mulheres grávidas e no período pós-parto, em contextos semelhantes no Quénia. De acordo com as directrizes nacionais, as pessoas que tinham estado numa das seguintes situações podiam receber PrEP: sexo transaccional, diagnóstico ou tratamento de uma doença sexualmente transmissível (DST), sexo forçado, agressão física, partilha de agulhas no âmbito de consumo de drogas intravenosas e > 2 ciclos de profilaxia pós-exposição. As participantes que tinham qualquer factor de risco, de acordo com as directrizes nacionais, ou que tinham tido uma pontuação de ≥ 6 na ferramenta adicional, foram consideradas em alto risco. As participantes que se consideraram estarem em alto risco receberam aconselhamentos padronizados sobre a PrEP e foi-lhes oferecida a PrEP. Foi oferecida a PrEP a qualquer mulher que tenha solicitado, independentemente da sua condição de risco. Ofereceram-se também às participantes kits de auto teste para o HIV (HIVST) para os parceiros, para obter informações sobre a condição de HIV dos mesmos e orientar a tomada de decisões em relação à PrEP. Aconselharam-se as mulheres a não aceitar nem oferecer HIVST aos parceiros caso temessem repercussões físicas, emocionais ou outras como resultado. Pediu-se às mulheres, nas consultas de seguimento, que comunicassem os resultados do auto-teste de HIV dos seus parceiros, e perguntou-se se tinham mudado de ideia em relação à utilização da PrEP.
- Durante a sua inscrição, as participantes preencheram questionários, administrados por entrevistadores, para avaliação das suas características sociodemográficas, saúde mental, violência por parceiros íntimos, conhecimento da PrEP e seroestado para o HIV dos parceiros. Avaliou-se a idade gestacional, no momento da inscrição, com base no último período menstrual (97,9% das participantes) ou na altura do fundo do útero (2,1%). Na primeira consulta de CPN foi realizado o teste de sífilis, pelo método de reagina

plasmática rápida; se os resultados não estivessem na ficha médica por altura da inscrição do estudo, efectuava-se o teste com kits de SD Bioline HIV/Syphilis Duo.

- Acompanharam-se as participantes durante 9 meses a seguir ao parto, em consultas mensais de CPN após 6 semanas, 14 semanas, 6 meses e 9 meses. As consultas corresponderam às recomendações nacionais relativas às consultas de imunização pré-natal e infantil.
- Durante as consultas de acompanhamento avaliou-se a adesão à PrEP nos 30 dias anteriores através do auto relato, quando as participantes confirmaram que tinham iniciado a PrEP.
- Fizeram-se testes para o HIV às participantes, de acordo com o algoritmo nacional para o HIV, em todas as consultas do estudo.
- Os resultados primários foram a incidência de HIV materno e utilização adequada da PrEP. Definiu-se a incidência de HIV como sendo infecções confirmadas de HIV materno por 100 pessoas-ano de acompanhamento. Definiu-se utilização adequada da PrEP como sendo a percentagem de participantes de alto risco que aceitaram a PrEP, e de participantes de alto risco que recusaram a PrEP.
- As análises primárias foram a intenção de tratamento. Todas as análises incluíram o agrupamento por unidade sanitária. Os modelos ajustados incluíram a condição de risco de HIV na linha de base, o estado civil e o período de tempo no estudo.
- Os resultados secundários incluíram a aceitação, início, adesão e duração da PrEP, bem como o seroestado para o HIV do parceiro nove meses após o parto. Definiu-se a aceitação como sendo as participantes que aceitaram a PrEP em qualquer consulta. Definiu-se a confirmação da PrEP como sendo uma comunicação da participante, indicando estar a tomar os comprimidos de PrEP em consultas posteriores à aceitação; definiu-se a data de início da PrEP como sendo a data média entre a aceitação de PrEP e as consultas de confirmação da mesma. Na consulta de confirmação da PrEP, dicotomizou-se a adesão auto-relatada à PrEP, indicando nenhuma dose omitida ou qualquer dose omitida nos 30 dias anteriores. Definiu-se a duração da PrEP como sendo o período de tempo entre a data de início da PrEP e a interrupção da profilaxia ou o fim do estudo.

População do Estudo e seu Acompanhamento

- Entre Janeiro de 2018 e Julho de 2019, 8,427 mulheres foram rastreadas, das quais se inscreveram 4,447 (2,250 no grupo Universal e 2,197 no grupo Alvo).
- A idade mediana das participantes era de 24,0 anos (intervalo interquartil [IIQ] 20,9-28,3). Mais de metade das participantes tinha < 25 anos de idade (57,3%), e a maioria (84,8%) estava casada. A idade gestacional média por altura da inscrição era de 24 semanas (IIQ 20, 30) e a maioria (74,4%) das participantes tinha estado grávida anteriormente.
- No geral, 42,3% das participantes satisfaziam os critérios de alto risco de contraírem o HIV; 9,5% das mulheres tinham sintomas de depressão moderada a grave, e 7,8% comunicaram que o seu parceiro íntimo as tratara com violência.
- As mulheres das clínicas do grupo Alvo tinham maior probabilidade de estarem casadas, de conhecerem alguém a tomar a PrEP, de terem sintomas de depressão e de correrem

um risco elevado de contrair o HIV do que as mulheres do grupo Universal (51,6%, em comparação com 33,3%, respectivamente).

- Apenas duas das participantes demonstraram ser clinicamente inelegíveis em relação à PrEP, ambas por terem um diagnóstico de hepatite B.
- A retenção no estudo foi de 94%, sem se registarem diferenças entre os grupos do estudo.

Resultados

Resultados Primários

- Durante 4,638 pessoas-anos (py - persons-years) de acompanhamento, verificaram-se 16 infecções maternas pelo HIV, sendo uma incidência global de HIV de 0,35 infecções/100 py (95%, intervalo de confiança [IC]: 0,21, 0,56).
- A incidência de HIV nos dois grupos foi semelhante: ocorreram sete infecções maternas para o HIV (0,31/100 py [IC: 0,15, 0,65]) no grupo Alvo, e nove infecções (0,38/100 py [IC: 0,20, 0,73]) no grupo Universal. O risco relativo ajustado (RRa) de ocorrência de HIV no grupo Alvo, em comparação com o grupo Universal, foi de 0,85 ((IC: 0,28, 2,55, $p = 0,77$).
- No geral, 2,834 (63,7%) participantes tomaram uma decisão adequada em relação à PrEP, com uma frequência não significativamente mais baixa no grupo-Alvo do que no grupo Universal (59,1% em comparação com 68,2%) (RRa: 1,03 [IC: 0,96, 1,10] $p = 0,37$).
- No grupo de 1,883 mulheres consideradas em alto risco, 29,2% aceitaram a PrEP; no grupo Alvo, 311 mulheres (27,4%) em risco aceitaram a PrEP, um grupo inferior ao de 238 mulheres (31,7%) do grupo Universal que aceitaram a PrEP (RRa: 0,87 [IC: 0,61–1,24] $p = 0,43$).
- No grupo de mulheres consideradas em baixo risco, 76 (7,1%) das 1,064 participantes do grupo Alvo solicitaram independentemente a PrEP, uma frequência inferior à da do grupo Universal (203/1,500 [13,5%]) (RRa 0,52 [IC: 0,24–1,13] $p = 0,10$).

Resultados Secundários

- No geral, 828 mulheres (18,6%) aceitaram a PrEP, sem diferença significativa entre os grupos (RRa: 0,74 [IC: 0,50, 1,10] $p = 0,14$).
- No geral, 720 mulheres (16,2%) iniciaram a PrEP, com uma tendência para uma relevância estatística para uma menor probabilidade de iniciarem a PrEP no grupo-Alvo (RRa: 0,68 [IC: 0,46, 1,02] $p = 0,062$).
- Das que iniciaram a PrEP, a duração mediana da utilização da PrEP foi 9,0 meses (IIQ: 3,8, 11,9) no grupo Alvo e 8,6 meses (IIQ: 3,2, 11,4) no grupo Universal, sem diferença entre os grupos (diferença de risco ajustada: 0,11 [IC: -0,94, 1,15] $p = 0,83$).
- Cerca de metade das que iniciaram a PrEP (49,3%) continuaram a utilizá-la durante o acompanhamento, sendo os níveis de continuação da PrEP semelhantes em ambos os grupos (RRa: 0,93 [IC: 0,71, 1,22] $p = 0,60$).
- Pouco mais de metade das participantes (52,8% do grupo Universal, 62,5% do Alvo) referiram ter um nível perfeito de adesão à PrEP na sua primeira consulta de estudo após aceitarem a PrEP (RRa: 1,13 [IC: 0,91, 1,41] $p = 0,28$).

Aceitação do HIVST no grupo Alvo

- No grupo Alvo, 1,384 mulheres (63,5%) aceitaram o HIVST para fazer testes de HIV aos parceiros. As mulheres que recusaram o HIVST para os parceiros tinham maior probabilidade de ter um parceiro com sero estado seropositivo já estabelecido (10,3% recusaram o teste, em comparação com 1,0% que o aceitaram, $p < 0,001$) e declararam ter parceiros mais velhos do que os das que aceitaram o HIVST (média de 31 vs. 30, $p = 0,06$).
- Das mulheres que aceitaram o HIVST, a maioria (85,8%) ofereceu o teste aos parceiros. Quase todas as mulheres (96,0%) referiram que os parceiros utilizaram os testes e, neste grupo, 98,9% referiram ter verificado os resultados dos parceiros.
- Os resultados do HIVST identificaram 12 (1,1%) parceiros com resultados seropositivos. Os resultados do HIVST dos parceiros diminuíram a percentagem de mulheres com parceiros cujo sero estado para o HIV era desconhecida, de 40,5% na linha de base para 21,7%, nove meses após o parto ($p = 0,002$) no grupo Alvo, em comparação com o grupo Universal, em que a condição desconhecida do parceiro não sofreu alteração (22,6–23,5%; $p = 0,76$).
- Das 157 mulheres que iniciaram a PrEP e comunicaram ter um parceiro cujo sero estado para o HIV era desconhecido na linha de base, 114 (72,6%) aceitaram o HIVST para o parceiro, e 79 (69,3%) comunicaram subsequentemente que o parceiro era HIV negativo. Destas 79 mulheres, 49 (62,0%) interromperam a PrEP a seguir aos resultados do HIVST dos parceiros.
- Das 15 mulheres cujos parceiros tinham sido identificados recentemente como utentes vivendo com HIV ou indeterminados, cinco (33%) iniciaram a PrEP antes de obterem os resultados do HIVST, cinco (33%) optaram por iniciar a PrEP após os resultados do HIVST, e cinco (33%) não iniciaram a PrEP.

Risco de HIV das Participantes 9 meses após o Parto

- Com base em informações actualizadas sobre a condição de HIV dos parceiros 9 meses após o parto, para estimar a condição de risco, 30,8% das mulheres em geral teriam a classificação de alto risco, respectivamente 31,3% no grupo Alvo e 30,3% no grupo Universal. A percentagem de mulheres em risco elevado diminuiu da linha de base (51,6%) até 9 meses após o parto (31,3%) ($p = 0,001$) no grupo Alvo e de 33,3% até 30,3% no grupo Universal ($p = 0,26$).
- Tendo em vista o decréscimo significativo da percentagem de participantes no grupo Alvo, definidas como estando em alto risco nove meses após o parto, deixou de se verificar um aumento do risco relativo de uma participante estar em risco elevado nove meses após o parto, entre os grupos Alvo e Universal (RRa: 0,85 [IC: 0,55–1,31] $p = 0,46$).
- Com base no nosso conhecimento da condição de HIV do parceiro de cada mulher, 9 meses pós-parto, a percentagem que optou pela decisão adequada, em relação à PrEP, foi de 69,3% ao todo – 70,4% no grupo Alvo e 68,2% no grupo Universal (RRa: 1,09 [IC: 0,93–1,290] $p = 0,28$).

Análise Crítica

Este ensaio aleatorizado controlado tipo cluster concluiu que uma oferta de PrEP, baseada no nível de risco do grupo Alvo, não demonstrou ser superior a uma oferta de PrEP no grupo Universal, com base na incidência de HIV e em decisões adequadas sobre a PrEP em mulheres que utilizaram unidades sanitárias de SMI em dois distritos com grande prevalência de HIV no Quênia. Verificou-se uma baixa incidência de HIV em ambos os grupos, a prevalência de decisões adequadas relativamente à PrEP não diferiu consideravelmente entre os grupos do estudo e verificaram-se níveis elevados de continuação da PrEP.

Ao interpretar as conclusões do estudo, devem considerar-se os seguintes pontos:

- A baixa incidência de HIV em ambos os grupos limitou o poder de comparar um resultado primário do estudo; todavia, a semelhança entre a incidência de HIV de ambos os grupos (0,38 e 0,31/100 pessoas-ano) sugere ser improvável que existam diferenças significativas entre ambos os grupos.
- A incidência mais baixa de HIV materno reflecte provavelmente uma maior utilização da terapia antirretroviral na população, bem como a utilização da PrEP na coorte do estudo.
- Disponibilizaram-se serviços de PrEP no contexto dos cuidados de saúde materno-infantil de rotina, o que reforça a generalização das conclusões do estudo. Porém as taxas de persistência e adesão à PrEP podem ter sofrido influência de esforços para otimizar a retenção no estudo, podendo não ser possível alcançar semelhantes taxas de utilização da PrEP em ambientes normais, fora de um contexto de investigação.
- Para avaliar a iniciação e adesão à PrEP, bem como os resultados do HIVST feito aos parceiros, o estudo baseou-se no auto-relato das participantes, o qual, como já foi estabelecido, superestima os comportamentos de saúde.

Implicações

- O estudo PrIMA demonstrou que o rastreio do risco de HIV para identificar candidatas para a PrEP em contextos de cuidados pré-natais não teve impacto na incidência de HIV ou na aceitação adequada de PrEP, em comparação com o aconselhamento geral sobre a PrEP proporcionado a todas as clientes de cuidados pré-natais. O aconselhamento geral pode ser levado a cabo em grupos e pode ser proporcionado por prestadores não clínicos, o que simplifica a prestação de serviços de PrEP. Pode ainda ajudar a reduzir o estigma se a PrEP for proporcionada universalmente, em vez de focar determinadas utentes.
- No grupo Alvo, a aceitação do teste HIVST para parceiros foi elevada (>60%), o mesmo se verificando com a utilização do HIVST por parte dos parceiros (>80%). O facto de estarem a par da condição do parceiro influenciou a tomada de decisão de algumas participantes sobre a PrEP, o que salientou o papel potencial do teste de parceiros como complemento de uma oferta universal de PrEP em contextos de cuidados pré-natais.
- O estudo identificou taxas muito reduzidas de inelegibilidade, causadas por níveis inadequados de CrCl, o que reforça a recomendação da OMS em 2022, segundo a qual a medição da função renal pode ser considerada facultativa para utentes em PrEP com 30 ou menos anos de idade e sem quaisquer comorbilidades renais. Para as clientes dos 30 aos 49

anos de idade sem comorbilidades renais, a medição da função renal também pode ser considerada facultativa, dependendo dos recursos disponíveis.

A sinopse deste artigo foi redigida pela Dra. Julie Franks. Partilhe as suas ideias sobre este artigo ou sugira um artigo para o Journal Club, enviando um email para: jf642@columbia.edu

Outros artigos de interesse:

Mnzava D, Okuma J, Ndege R, et al. Decentralization of viral load testing to improve HIV care and treatment cascade in rural Tanzania: observational study from the Kilombero and Ulanga Antiretroviral Cohort (Descentralização dos testes de carga viral para melhorar os cuidados e a cascata de tratamento do HIV nas regiões rurais da Tanzânia: estudo observacional da Coorte Antirretroviral de Kilombero e Ulanga). *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):222. Publicado a 7 Abr 2023. doi:10.1186/s12879-023-08155-6

Ninsiima M, Nyabigambo A, Kagaayi J. Acceptability of integration of cervical cancer screening into routine HIV care, associated factors and perceptions among HIV-infected women: a mixed methods study at Mbarara Regional Referral Hospital, Uganda (Aceitabilidade da integração do rastreio do cancro do colo uterino nos cuidados de rotina do HIV, factores associados e percepções de mulheres com infecções de HIV: um estudo de métodos mistos no Hospital Regional de Encaminhamento de Mbarara, Uganda). *BMC Health Serv Res.* 2023;23(1):333. Publicado a 3 Abr 2023. doi:10.1186/s12913-023-09326-6

Denisiuk O, Pavlo S, Batyrbekova A, et al. Social Network Strategy improves access to HIV testing and harm reduction programs for PWID and their partners in Kazakhstan (Estratégia de Rede Social facilita o acesso a testes de HIV e a programas de redução de efeitos nocivos para os utilizadores de drogas injectáveis no Cazaquistão). *J Infect Dev Ctries.* 2023;17(3):397-403. Publicado a 31 Mar 2023. doi:10.3855/jidc.16611