

O Journal Club do ICAP foi criado para informar a equipe e os colegas do ICAP sobre a literatura científica mais recente, fornecendo um resumo sucinto e uma análise crítica de estudos importantes e discutindo as implicações da pesquisa no trabalho clínico.

Artigo

Evidence for Contraceptive Options and HIV Outcomes (ECHO) Trial Consortium. **HIV incidence among women using intramuscular depot medroxyprogesterone acetate, a copper intrauterine device, or a levonorgestrel implant for contraception: A randomised, multicentre, open-label trial.** *The Lancet*. Published Online June 13, 2019
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31288-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31288-7)

Resumo do estudo

Este ensaio clínico aberto, randomizado, e multicêntrico comparou a incidência de HIV entre mulheres utilizando como métodos contraceptivos o acetato de medroxiprogesterona de depósito intramuscular (DMPA-IM), ou um dispositivo intrauterino (DIU) de cobre ou um implante de levonorgestrel (LNG) como método contraceptivo.

Cenário de Estudo

- Doze centros de pesquisa em Eswatini (1), Quênia (1), África do Sul (9) e Zâmbia (1), localizados em áreas com alta incidência de HIV.

Métodos

- As mulheres eram elegíveis para participar do estudo se tivessem entre 16 e 35 anos, não estivessem grávidas, fossem HIV-negativas, fossem sexualmente ativas ou tivessem tido uma gravidez anterior nos últimos três meses, buscavam uma contracepção efetiva, não tivessem contraindicações médicas aos métodos contraceptivos do estudo, concordassem em usar o método designado por 18 meses, e relatassem não ter usado métodos contraceptivos semelhantes nos seis meses anteriores.
- As participantes foram randomizadas (1: 1: 1) para o grupo DMPA-IM (injeção intramuscular de 150 miligramas/mililitro a cada 3 meses), grupo de DIU de cobre ou grupo de implante de LNG no momento da inscrição.
- Visitas de acompanhamento ocorreram após um mês, e depois a cada três meses até o mês 18.
- Nas visitas, as participantes realizaram testes de HIV, aconselhamento sobre contraceptivos, monitoramento de segurança e um pacote abrangente de serviços de prevenção do HIV, incluindo aconselhamento sobre redução do risco de HIV, exames de HIV e infecções sexualmente transmissíveis (IST) na participante e no parceiro, preservativos e profilaxia pré-exposição (PrEP), uma vez que esta se tornou parte das diretrizes nacionais.
- O desfecho primário foi a infecção incidente pelo HIV ocorrendo após a inscrição.
- Os desfechos secundários foram gravidez, eventos adversos graves, eventos adversos resultando na descontinuação do método e continuação do método.
- O desfecho primário foi avaliado por meio de uma análise modificada de intenção de tratar

que incluiu apenas mulheres que contribuíram com pelo menos um teste de HIV durante o acompanhamento.

Resultados: População de estudo e seguimento

- Entre dezembro de 2015 e setembro de 2017, 7.829 mulheres foram inscritas e distribuídas aleatoriamente, com 2.609 atribuídas ao grupo DMPA-IM, 2.607 ao grupo de DIU de cobre e 2.613 ao grupo de implante de LNG.
- A mediana da idade das participantes foi de 23 anos (intervalo interquartil [IQR] 20-26), 81% eram solteiras e 81% haviam engravidado pelo menos uma vez.
- Quarenta e oito por cento das mulheres relataram não usar preservativo no último ato sexual e 7% relataram mais de um parceiro sexual nos três meses anteriores.
- ISTs eram comuns: 18% tinham *C trachomatis*, 5% tinham *N gonorrhoeae* e 38% o vírus herpes simplex tipo 2 no início do estudo.
- O período de acompanhamento foi concluído em outubro de 2018, com 91% das participantes tendo participado de cada consulta de acompanhamento agendada, totalizando 10.409 mulheres-anos de acompanhamento para avaliação da incidência do HIV.
- As participantes usaram o método atribuído aleatoriamente para 92% das mulheres-anos de acompanhamento.

Resultados: Desfecho Primário

- No decorrer do estudo, ocorreram 397 infecções incidentes por HIV, com 36% ocorrendo no grupo DMPA-IM, 35% no grupo de DIU de cobre e 29% no grupo de implante de LNG.
- A incidência geral de HIV foi de 3,81 por 100 mulheres-ano (intervalo de confiança [IC] de 95% 3,45-4,21), com uma incidência de HIV de 4,19 por 100 mulheres-ano (IC 95% 3,54-4,94) no grupo DMPA-IM, 3,94 por 100 mulheres-ano (IC 95% 3,31-4,66) no grupo DIU de cobre e 3,31 por 100 mulheres-ano (IC 95% 2,74-3,98) no grupo de implante de LNG.
- Na análise modificada de intenção de tratar de 7715 (99%) mulheres que completaram pelo menos uma visita pós-randomização, as razões de risco para aquisição de HIV foram 1,04 (IC 95% 0,82-1,33, $p = 0,72$) para DMPA-IM comparado com 1,23 para o DIU de cobre (IC 95% 0,95 a 1,59, $p = 0,097$) para DMPA-IM comparado com implante de LNG e 1,18 (IC 95% 0,91-1,53, $p = 0,19$) para DIU de cobre comparado com implante de LNG.

Resultados: Desfechos Secundários

- No total, ocorreram 255 gestações, com 71% ($n = 181$) das gestações ocorrendo após a descontinuação do método aleatoriamente atribuído.
- Em análises de uso contínuo, a incidência de gravidez foi de 0,61 por 100 mulheres-ano (IC 95% 0,36-0,96) no grupo DMPA-IM, 1,11 por 100 mulheres-ano (IC 95% 0,77-1,55) no grupo DIU de cobre, e 0,63 por 100 mulheres-ano (IC 95% 0,39-0,96) no grupo de implante de LNG; os dois métodos hormonais tiveram menor incidência de gestação do que o DIU de cobre ($p = 0,027$ para DMPA-IM e $p = 0,042$ para o implante de LNG).
- Eventos adversos graves ocorreram em 3% (219/7.829) das participantes; 2% (49/2.609) das participantes do grupo DMPA-IM, 4% (92/2.607) no grupo de DIU de cobre e 3% (78/2.613) no grupo de implante de LNG.

- Dos 250 eventos adversos graves, 14% (n = 35) foram considerados relacionados ao método contraceptivo; nenhum no grupo DMPA-IM, 22% (23/104) no grupo de DIU de cobre e 13% (12/90) no grupo com implante de LNG.
- Sete por cento tiveram um evento adverso resultando na descontinuação do método aleatoriamente atribuído, com significativamente menor descontinuação do DMPA-IM em comparação com os outros dois métodos (4% de descontinuação no grupo DMPA-IM, versus 8% no grupo DIU de cobre, e 9% no grupo do implante de LNG, p <0,0001 para ambas as comparações).

Análise crítica

Este ensaio clínico aberto, randomizado, e multicêntrico não encontrou diferença significativa na infecção incidente pelo HIV entre mulheres usando DMPA-IM, DIU de cobre ou implante de LNG em contextos de alta incidência. Todos os métodos contraceptivos foram considerados seguros e altamente eficazes para a prevenção da gravidez. A incidência de HIV foi alta para os três grupos.

Os seguintes pontos devem ser considerados ao interpretar os achados do ensaio clínico:

- Por necessidade, o ensaio clínico não foi cego para clínicos e participantes; no entanto, todo o pessoal envolvido em testes finais e comitês de revisão foram mascarados para atribuições em grupo.
- O estudo teve o poder estatístico de observar um aumento aproximado de 50% na incidência do HIV entre os grupos; portanto, aumentos menores na incidência podem não terem sido detectados neste ensaio. Mesmo pequenos efeitos sobre a incidência do HIV podem ser importantes na tomada de decisão em torno da contracepção e prevenção do HIV.
- Esses achados não podem ser generalizados para outros métodos contraceptivos que não foram estudados e, o risco de aquisição do HIV sem o uso de contraceptivos não foi avaliado.
- A PrEP foi introduzida nas diretrizes nacionais enquanto o estudo estava em andamento, o que pode ter afetado as taxas de incidência do HIV. No entanto, apenas 622 mulheres relataram o uso da PrEP por uma duração mediana de 85 dias (IQR 39-96) antes da saída do ensaio, e as mulheres em PrEP contribuíram com apenas 195 mulheres-anos (2% do total de mulheres-anos de acompanhamento).
- Apesar do pacote individualizado de prevenção do HIV fornecido às participantes, a incidência do HIV e a prevalência de ISTs foram muito altas nessa população, destacando a necessidade de estratégias adicionais de prevenção, incluindo a integração da PrEP com serviços contraceptivos.

Implicações

Estudos observacionais e laboratoriais sugeriram anteriormente uma ligação entre o uso de contracepção hormonal, especialmente DMPA-IM, e aumento da suscetibilidade à infecção pelo HIV em mulheres. No entanto, este ensaio clínico randomizado em cenários de alta incidência não encontrou uma diferença significativa no risco de HIV entre os três métodos contraceptivos

avaliados, e todos eram seguros e altamente eficazes. Esses resultados justificam a expansão do acesso a esses métodos contraceptivos para mulheres em idade reprodutiva nesses locais de alto risco. As taxas de incidência de HIV e IST, alarmantemente altas, observadas entre este grupo de mulheres em busca de métodos contraceptivos eficazes realçam a necessidade de serviços abrangentes e integrados de prevenção de HIV e IST, especialmente em serviços de planejamento familiar.

Esta sinopse do artigo foi escrita por Cassia Wells. Compartilhe sua opinião sobre este artigo ou sugira um artigo para o Journal Club enviando um e-mail para caw2208@columbia.edu.