

ICAP Journal Club

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 clínicos.

Artigo

Ngure K, Ortblad KF, Mogere P, et al. **Eficácia do abastecimento de PrEP para 6 meses com autotestes de HIV no Quênia: um estudo de implementação de não inferioridade, randomizado, de rótulo aberto.** *Lancet HIV*. 2022;9(7):e464-e473.

[https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(22\)00126-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(22)00126-6)

Resumo do Estudo

O estudo de implementação de não inferioridade, randomizado, de rótulo aberto Jipime-JiPrEP efectuou uma comparação entre testes de HIV, reabastecimento de medicamentos e resultados de adesão de indivíduos que receberam em casa abastecimentos de profilaxia pré-exposição (PrEP) para 6 meses mais autotestagem de HIV (HIVST) e indivíduos que receberam o tratamento normal dos serviços de PrEP.

Contexto do Estudo

- A clínica Partners in Health and Research Development, localizada numa cidade periurbana do concelho de Kiambu, no Quênia.

Métodos

- Eram elegíveis de participar os adultos (de ≥ 18 anos) que fossem HIV-negativos, estivessem em risco de contrair HIV, tivessem iniciado a PrEP ≥ 1 mês antes da inscrição e planeassem continuar a fazer a PrEP, não estivessem a participar noutro estudo de prevenção do HIV, estivessem dispostos a ser colocados no grupo de HIVST e não tivessem contraindicações à ingestão de medicamentos da PrEP.
- Recrutaram-se três tipos de populações em risco de contrair o HIV: 1) homens em casais de HIV serodiferentes, 2) mulheres em casais de HIV serodiferentes, e 3) mulheres que não fizessem parte de casais de HIV serodiferentes (ou seja, inscritas a nível individual), que fossem elegíveis para PrEP com base na ferramenta nacional de avaliação do risco.
- Aleatorizaram-se os participantes (1:1:1) para tratamento:
 - ou com abastecimentos de PrEP para 6 meses e visitas bianuais à clínica, mais um teste HIVST sanguíneo interino;
 - ou com abastecimentos de PrEP para 6 meses e visitas bianuais à clínica, mais um teste HIVST de fluidos orais interino;
 - Tratamento normal de PrEP com o abastecimento de PrEP para 3 meses e visitas trimestrais à clínica.

- Os indivíduos que participaram nos grupos de abastecimento de PrEP para 6 meses receberam dois autotestes de HIV e instruções para utilizar um deles para um teste interino de HIV, passados 3 meses, e o outro conforme desejassem (por exemplo, como teste adicional, teste de apoio ou teste para um/a parceiro/a ou amigo/a). Estes indivíduos receberam formação sobre como utilizar os autotestes por altura da inscrição, e todos os kits incluíam um folheto informativo ilustrado, no idioma local. Os participantes receberam também um número telefónico gratuito, para o qual poderiam ligar 24 horas por dia em caso de dúvida ou de testes positivos.
- Informaram-se os participantes de todos os grupos de que poderiam contactar ou regressar à clínica a qualquer altura entre as visitas marcadas para a PrEP, enviando-se aos mesmos lembretes sobre as consultas de acompanhamento marcadas, através dos processos clínicos normalmente empregados no Quénia (uma chamada no dia seguinte ao indivíduo faltar a uma consulta, e uma segunda chamada 7 dias depois).
- Recolheram-se amostras sanguíneas para testes de gota de sangue seco (DBS) nas consultas de acompanhamento passados 6 meses, para se medir a adesão à PrEP.
- Os três resultados co-primários avaliados na consulta de acompanhamento passados 6 meses foram:
 - A percentagem de participantes que efectuaram autorrelatórios de quaisquer testes de HIV (feitos na clínica ou HIVST) após a consulta de inscrição e antes da consulta passados 6 meses;
 - A percentagem de participantes que regressaram à clínica para obterem um reabastecimento de medicamentos da PrEP, com base nos registos da clínica; e
 - A percentagem de participantes que mostraram adesão à PrEP, definindo-se esta através de concentrações de difosfato de tenofovir detectado na sua amostra de gota de sangue seco.
- Determinou-se que a margem de não inferioridade era de -10%, incluindo um intervalo de confiança (IC) unilateral de 95%, limite inferior, e efectuaram-se análises utilizando o princípio de intenção de tratar, classificando-se os resultados ausentes como participantes que não tinham alcançado os resultados do estudo.
- A principal comparação pré-especificada foi a do abastecimento de PrEP para 6 meses mais um HIVST (grupos de intervenção combinada de PrEP) em comparação com um abastecimento de PrEP segundo os cuidados normais.
- Efectuaram-se análises pré-especificadas aos subgrupos, incluindo aos casais de HIV serodiferentes, a todas as mulheres (em casais de HIV serodiferentes e registadas individualmente) e a mulheres que se registaram individualmente. Além disso, efectuaram-se análises pré-planeadas de superioridade às mulheres registadas individualmente.

População do Estudo e seu Acompanhamento

- Entre Maio de 2018 e Fevereiro de, rastrearam-se 527 indivíduos e registaram-se 495 deles: 163 participantes no grupo de abastecimento de PrEP para 6 meses mais HIVST oral, 166 no grupo de abastecimento de PrEP para 6 meses mais HIVST sanguíneo e 166 no grupo de tratamento normal.

- Das pessoas registadas, 165 eram homens em casais de HIV serodiferentes, 130 eram mulheres em casais de HIV serodiferentes e 200 eram mulheres registadas individualmente.
- Todos os participantes eram de etnia negra africana, com uma média de 33 anos de idade (intervalo interquartil [IIQ] 27–40), uma média de 9 anos de estudo (IIQ 8–12), e 77% eram casados (96% dos membros de casais serodiferentes e 50% das mulheres registadas individualmente). As características sociodemográficas eram semelhantes em todos os grupos.
- Todos os participantes relataram ter comportamentos de risco em relação ao HIV, de acordo com a ferramenta de rastreio nacional da PrEP e 82% declararam ter utilizado preservativos de forma inconsistente no mês anterior, ao passo que 24% das mulheres registadas individualmente declararam ter trocado sexo por dinheiro ou bens no mês anterior.
- Ao fim de 3 meses, 89% dos participantes do grupo de tratamento normal retornaram à clínica para a consulta de acompanhamento marcada, e 8% dos participantes do grupo combinado de abastecimento de PrEP para 6 meses retornaram à clínica para uma visita de acompanhamento não marcada.
- Ao fim de 6 meses, 84% dos participantes do grupo de tratamento normal e 84% dos participantes do grupo combinado de abastecimento de PrEP para 6 meses retornaram para fazer o acompanhamento (85% no grupo de HIVST oral e 83% no grupo de HIVST sanguíneo).
- Não se observaram quaisquer seroconversões durante o período de estudo.

Resultados Primários

- Dos participantes do grupo combinado de abastecimento de PrEP para 6 meses, 81% comunicaram ter utilizado pelo menos um dos autotestes de HIV e 42% comunicaram ter utilizado ambos os testes.
- O período de tempo médio que decorreu entre a data de inscrição e a da conclusão do primeiro autoteste de HIV foi de 87 dias (IIQ 71–99) e 165 dias (148–171) para o segundo autoteste.
- Todos os resultados primários demonstraram ser não inferiores em termos do grupo de indivíduos que receberam abastecimentos de PrEP para 6 meses, em comparação com o grupo de tratamento normal:
 - 83% dos participantes do grupo combinado de abastecimento de PrEP para 6 meses tinham feito testes de HIV nos 6 meses anteriores, em comparação com 84% dos participantes do grupo de tratamento normal (diferença de risco de –1,15%; IC 95%, limite inferior –6,89)
 - 78% dos participantes do grupo combinado de abastecimento de PrEP para 6 meses tinham obtido reabastecimentos de PrEP na consulta de acompanhamento de 6 meses, em comparação com 81% dos participantes do grupo de tratamento normal (diferença de risco de -2,60%; IC 95%, limite inferior -8,88); e
 - 61% dos participantes do grupo combinado de abastecimento de PrEP para 6 meses tinham demonstrado aderir à PrEP, em comparação com 57% dos participantes do

grupo de tratamento normal (diferença de risco de 2,37%; IC 95%, limite inferior - 5,05).

- Todos os resultados primários demonstraram ser não inferiores em termos dos participantes atribuídos aleatoriamente ao grupo de HIVST oral, em comparação com o grupo de tratamento normal.
- NO grupo de HIVST sanguíneo, a adesão à PrEP foi não inferior em comparação com o grupo de tratamento normal, mas essa não inferioridade não foi demonstrada nos resultados dos testes de HIV e reabastecimentos de PrEP.

Análises dos Subgrupos

- Entre os participantes dos casais com HIV serodiferentes, o único resultado que foi não inferior no grupo combinado de abastecimento de PrEP para 6 meses foi o dos reabastecimentos de PrEP (79% vs. 80% no grupo de tratamento normal; diferença de risco de -1,19%, 95% IC, limite inferior -9,39). A não inferioridade não foi demonstrada nos resultados dos testes de HIV (83% vs. 86%; diferença de risco -2,81%, 95% IC limite inferior -10,04) ou no resultado da adesão à PrEP (67% vs. 75%; diferença de risco -7,98%, 95% IC limite inferior -16,95).
- Em todas as mulheres, os resultados do estudo demonstraram ser não inferiores no grupo de abastecimento para 6 meses, em comparação com o grupo de tratamento normal:
- Nas mulheres registadas individualmente, a adesão à PrEP foi significativamente mais elevada no grupo combinado de abastecimento de PrEP para 6 meses do que no grupo de tratamento normal (51% vs. 31%; diferença de risco 19,78%; 95% IC 5,80-33,77).
- Nos participantes de ≥30 anos de idade, todos os resultados do grupo combinado de abastecimento de PrEP para 6 meses foram não inferiores, em comparação com os do grupo de tratamento normal, mas não se estabeleceu a não inferioridade no subgrupo menor de participantes de <30 anos de idade.

Análise Crítica

O estudo de implementação de não inferioridade, randomizado, de rótulo aberto Jipime-JiPrEP concluiu que o abastecimento de PrEP para 6 meses, quando suplementado com um HIVST interino, é não inferior em relação ao abastecimento normal de PrEP para 3 meses no que se refere a testes de HIV, reabastecimento de PrEP e resultados de adesão à PrEP ao fim de 6 meses. Contudo observaram-se diferenças entre os subgrupos, verificando-se menos testes de HIV e uma redução da adesão à PrEP nos membros de casais com HIV serodiferentes, ao passo que se verificou uma maior adesão nas mulheres registadas individualmente e tratadas na intervenção.

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

- Devido à natureza da intervenção, os participantes e o pessoal de investigação tinham conhecimento das tarefas de cada tratamento. Além disso, o HIVST foi um resultado autorrelatado, o qual poderia ter sido afectado por um preconceito de desejabilidade social num estudo não cego.

- O resultado primário de adesão à PrEP foi qualquer evidência de utilização da PrEP em amostras de gota de sangue seco. Porém, uma análise de sensibilidade que utilizou um limiar de concentração protector de difosfato de tenofovir estabeleceu também a não inferioridade entre o grupo combinado de abastecimento de PrEP para 6 meses e o grupo de tratamento normal.
- O período de acompanhamento deste estudo foi de 12 meses, e os resultados foram avaliados ao fim de um período de apenas 6 meses. Por conseguinte, não se sabe qual seja o impacto desta intervenção num período de tempo mais prolongado.
- Todas as medições dos resultados primários dependiam do regresso dos participantes para consultas de PrEP após 6 meses, pelo que os investigadores utilizaram prazos de retenção mais amplos, desde o dia seguinte ao da inscrição até 2 semanas antes da próxima consulta marcada (consulta 9 meses depois para os participantes do grupo de tratamento normal e consulta 12 meses depois para os participantes dos grupos de abastecimento de PrEP para 6 meses). Isso pode resultar numa grande variabilidade entre os participantes do grupo de cobertura de PrEP durante o período de acompanhamento. No entanto, a média de tempo que decorreu entre a data de inscrição e a da consulta de acompanhamento ao fim de 6 meses sugere que a maioria das consultas ocorreu em torno do marco de 6 meses (178 dias [IIQ 168–181] nos participantes do grupo de tratamento normal e 178 dias [IIQ 168–183] nos participantes do grupo combinado de abastecimento de PrEP para 6 meses).
- A PrEP foi distribuída de acordo com as directrizes nacionais do Quénia na altura, as quais recomendavam a utilização da PrEP em casais serodiferentes, até que o/a parceiro/a com HIV conseguisse a supressão viral. Assim, os participantes em casais de HIV serodiferentes poderiam interromper a PrEP caso um dos parceiros estivesse continuamente em tratamento durante 6 meses, e a consciência de que a PrEP era uma "ponte" de curto prazo pode ter afectado os comportamentos e resultados desse subgrupo.
- Constatou-se, em todas as mulheres, uma indicação de que as participantes do grupo de abastecimento de PrEP para 6 meses tinham mais adesão à PrEP do que as do grupo de tratamento normal (57% vs. 45%; diferença de risco 12,01%), mas como se tratou de uma análise ad hoc e não fez parte de uma análise de superioridade pré-especificada, os autores não afirmam que este resultado constitua evidência de superioridade.
- O estudo foi realizado num único centro e quaisquer resultados ausentes foram classificados como sendo participantes que não alcançaram o resultado do estudo. Esta abordagem conservadora subestima provavelmente o número de participantes que alcançaram os resultados primários, uma vez que não inclui os que procuraram obter serviços de acompanhamento noutras locais.
- O estudo foi activado de forma a observar diferenças entre os grupos combinados que receberam HIVST, o que dificulta a interpretação de quaisquer diferenças constatadas entre os indivíduos que receberam HIVST sanguíneos e os que receberam HIVST orais.

Implicações

O estudo de implementação de não inferioridade, randomizado, de rótulo aberto Jipime-JiPrEP constatou que o abastecimento de PrEP para 6 meses, suplementado por HIVST interinos, não teve um impacto negativo nos testes de HIV, reabastecimentos de PrEP ou adesão à PrEP ao fim

de 6 meses, em comparação com os tratamentos normais prestados no Quênia. Este modelo de prestação de serviços de PrEP reduz para metade o número de visitas aos centros de saúde, o que pode vir a reduzir os custos e outros encargos para os clientes, prestadores de serviços e sistemas de saúde. Este estudo fornece-nos algumas das primeiras provas da utilização de HIVST em apoio à continuação da PrEP, tendo informado uma actualização feita recentemente pela Organização Mundial da Saúde, a qual permite a utilização de HIVST em programas de PrEP.¹ A disponibilização de diversos modelos de serviços de PrEP constitui uma abordagem mais focalizada no indivíduo e pode ajudar-nos a transpor alguns dos obstáculos à continuação da PrEP.

Referências

- 1) Organização Mundial da Saúde. Profilaxia pré-exposição diferenciada e simplificada para prevenção do HIV: actualização das orientações de implementação da OMS. Documento técnico. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2022