

## Diretrizes clínicas para profilaxias pré-exposição ao vírus da imunodeficiência humana: avaliação sistemática da qualidade com o instrumento AGREE II

### *Clinical Guidelines for Human Immunodeficiency Virus Pre-Exposure Prophylaxis: Systematic Quality Assessment using the AGREE II Instrument*

Francisco Álisson Paula de França<sup>1</sup>, Gabriel Lucas De Castro Cunha<sup>2</sup>, Lorena Sales Hayashi<sup>3</sup>, Ana Paula Davi<sup>4</sup>, Rafael Santos Santana<sup>5</sup>, Rodrigo Fonseca Lima<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Farmacêutico e Mestre em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Fortaleza, Doutorado em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Brasília; <sup>2</sup>Acadêmico do Curso de Farmácia, Universidade de Brasília; <sup>3</sup>Farmacêutica, Universidade Católica de Brasília, Especialista em Farmacologia Clínica, Universidade de Brasília; <sup>4</sup>Farmacêutica, Universidade de Brasília; <sup>5</sup>Farmacêutico e Mestre em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Sergipe, Doutor em Ciências Farmacêuticas e Professor Adjunto, Universidade de Brasília; <sup>6</sup>Farmacêutico, Universidade de Brasília, Mestre em Ciências, CPQAM/FIOCRUZ/PE, Doutor em Ciências Farmacêuticas e Professor Adjunto, Universidade de Brasília.

#### Resumo

**Introdução:** a profilaxia pré-exposição (PrEP) constitui uma estratégia farmacológica utilizada para prevenir a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em pessoas com alto risco de infecção. Ressalta-se que esse contexto assistencial, como todos na área da saúde, requer o uso de diretrizes de prática clínica como estratégia para auxiliar ações seguras e qualificadas, com base em evidência científica, de profissionais envolvidos no cuidado de usuários de PrEP. O presente estudo buscou avaliar a qualidade de diretrizes clínicas direcionadas ao manejo de indivíduos em PrEP com o instrumento AGREE II. **Metodologia:** a pesquisa, realizada no segundo semestre de 2023, desenvolveu-se em três etapas: 1) busca sistematizada e não sistematizada de diretrizes relacionadas à PrEP; 2) avaliação da qualidade por meio do instrumento AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*), utilizando-se, como critério base para definição de recomendação, o domínio referente a “rigor metodológico”; 3) caracterização da amostra e análise de conteúdo das diretrizes escolhidas durante a primeira etapa. **Resultados:** um total de 12 diretrizes permaneceram na amostra final para avaliação da qualidade e caracterização. Dessas, seis foram “recomendadas”, três foram “recomendadas com modificação” e três “não recomendadas”. Os domínios mais bem avaliados foram “escopo e finalidade” e “clareza da apresentação”, enquanto os domínios com pior avaliação foram “envolvimento de partes interessadas” e “rigor de desenvolvimento”. **Conclusão:** a maioria das diretrizes para PrEP apresenta qualidade satisfatória, porém com deficiências críticas no rigor de desenvolvimento e no envolvimento das partes interessadas. Recomenda-se aprimoramento metodológico e maior inclusão multiprofissional em futuras atualizações.

**Palavras-chave:** Profilaxia pré-exposição; HIV; diretrizes para prática clínica; avaliação de qualidade; prática clínica baseada em evidência.

#### Abstract

**Introduction:** Pre-exposure prophylaxis (PrEP) is a pharmacological strategy used to prevent infection with the human immunodeficiency virus (HIV) among people at high risk of infection. As in all healthcare settings, this context requires the use of clinical practice guidelines to support safe, evidence-based care for PrEP users. This study aimed to evaluate the quality of clinical guidelines directed at the management of individuals on PrEP using the AGREE II instrument. **Methodology:** the research, conducted in the second half of 2023, was developed in three stages: 1) systematic and non-systematic search for guidelines related to PrEP; 2) Quality assessment using the AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*) instrument, using the domain of “methodological rigour” as the basis for defining recommendations; 3) Sample characterization and content analysis of the guidelines chosen during the first stage. **Results:** a total of 12 guidelines remained in the final sample for quality assessment and characterisation. Of these, six were “recommended,” three were “recommended with modification,” and three were “not recommended.” The best-evaluated domains were “scope and purpose” and “clarity of presentation,” while the worst-evaluated domains were “stakeholder involvement” and “rigour of development.” **Conclusion:** most PrEP guidelines exhibit satisfactory quality but have critical deficiencies in the rigour of development and stakeholder involvement. Methodological improvement and greater multidisciplinary inclusion are recommended for future updates.

**Keywords:** Pre-exposure prophylaxis; HIV; Clinical practice guidelines; Quality assessment; Evidence-based clinical practice.

**Correspondente/ Corresponding:** \*Francisco Álisson Paula de França  
– End: Laboratório de Evidências e Estudos Farmacêuticos (LEFAR),  
FS – UnB. Localização. Campus Universitário Darcy Ribeiro Asa Norte,  
Brasília, DF. Brasil 70910-900 – E-mail: alissonpetunifor@gmail.com

## INTRODUÇÃO

Em 2024, cerca de 1,3 milhão de pessoas contraíram HIV no mundo, e o número de novas infecções caiu aproximadamente 61% em relação ao pico da epidemia em 1995<sup>1,2</sup>. A redução é atribuída a campanhas de educação em saúde, acesso a preservativos e gel lubrificante, e adoção das profilaxias pré e pós-exposição de risco ao HIV (PrEP e PEP, respectivamente). Esses fatores têm contribuído para o declínio dos casos de HIV na população global<sup>3,4</sup>.

No Brasil, uma série de estratégias estruturais, comportamentais e biomédicas é utilizada, seguindo a prevenção combinada do HIV. Entre as estratégias combinadas, a adoção de políticas nacionais de combate ao HIV, a distribuição gratuita de preservativos e lubrificante, o combate do estigma por meio de campanhas publicitárias e a universalização do acesso à Terapia Antirretroviral (TARV), à PrEP e à PEP se destacam como principais medidas de prevenção e combate ao vírus<sup>2,5,6</sup>. A PrEP é uma das tecnologias mais recentes a ser implementada no rol das estratégias combinadas, tendo sido disponibilizada no Sistema Único de Saúde (SUS) a partir de 2018<sup>7</sup>.

Atualmente, a estratégia farmacológica mais utilizada para PrEP consiste na administração de comprimidos de entricitabina (FTC) combinada com fumarato de tenofovir desoproxila (TDF). Em alguns países, também é utilizada a combinação de FTC com o tenofovir alafenamida (TAF)<sup>3</sup>. Outras estratégias farmacológicas de profilaxia também surgiram ao redor do mundo nos últimos anos, sendo as principais delas a PrEP injetável com cabotegravir e o anel vaginal com dapivirina<sup>8-11</sup>.

A PrEP oral com TDF e FTC pode ser usada diariamente ou no esquema sob demanda<sup>10-12</sup>. A dose diária consiste em um comprimido todos os dias, independentemente da atividade sexual. O esquema sob demanda envolve o uso de dois comprimidos de TDF e FTC (2 a 24 horas) antes da relação sexual de risco, seguido por um comprimido 24 e 48 horas depois da primeira dose, e é conhecido como esquema 2-1-1. Esse método visa aumentar a adesão, pois não requer o uso contínuo do medicamento<sup>12-14</sup>.

O uso da PrEP, seja pela estratégia diária ou sob demanda, é recomendado para usuários não adeptos do uso do preservativo, que mantêm relações sexuais com pessoas cujo *status* sorológico não é conhecido, ou que se dirigem regularmente aos serviços de saúde em busca da PEP ou com sinais e sintomas de infecções sexualmente transmissíveis (IST)<sup>14-17</sup>.

A PrEP deve ser combinada com outras estratégias não farmacológicas, visando a garantia da segurança do usuário e a diminuição da incidência de HIV e de outras IST. Nesse sentido, as testagens regulares para HIV e outras IST, o uso de preservativos, o autogerenciamento de risco e a educação sexual se destacam como estratégias-chave na prevenção do HIV<sup>2,18,19</sup>.

Considerando a ascensão da saúde baseada em evidência no âmbito do SUS e de diferentes cenários

de saúde em todo o mundo, é essencial que todas as ações em saúde, incluindo as relacionadas à PrEP, sejam embasadas em diretrizes clínicas construídas a partir de evidências sólidas e em rigorosos critérios de elaboração, padronização e atualização<sup>20</sup>. Essas diretrizes são constantemente utilizadas por profissionais de saúde para guiar a prática clínica, sendo que a qualidade de suas recomendações pode afetar diretamente a eficácia da profilaxia e a segurança do indivíduo. Diante disso, o presente estudo buscou avaliar a qualidade de diretrizes clínicas direcionadas ao manejo de indivíduos em PrEP com o instrumento AGREE II.

## METODOLOGIA

Para realizar a avaliação da qualidade das diretrizes clínicas, foram adotadas três etapas: 1) busca sistematizada e não sistematizada de diretrizes relacionadas à PrEP; 2) avaliação da qualidade das diretrizes; e 3) caracterização e análise das diretrizes para profilaxia do HIV.

A elaboração da pergunta de pesquisa foi baseada no novo modelo do Instituto Joanna Briggs de Cuidados de Saúde Baseados em Evidências e elaborada seguindo a estratégia PICO (*Population, phenomenon of Interest e Context*)<sup>21,22</sup>. A pergunta condutora da presente pesquisa foi: qual é a qualidade, em termos de conteúdo e aplicabilidade, das diretrizes direcionadas a profissionais de saúde que atendem pessoas com indicação ou em uso de PrEP?

A questão de pesquisa foi detalhada segundo o acrônimo PICO: a *população* (P) foi definida como os profissionais de saúde; o *fenômeno de interesse* (I) correspondeu ao conteúdo e à aplicabilidade das diretrizes, e o *contexto* (Co) envolveu o atendimento a pessoas com indicação ou em uso de PrEP<sup>21,22</sup>.

As buscas ocorreram em outubro de 2023, de maneira sistematizada e não sistematizada. A definição das estratégias de busca foi baseada nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), produzidos pelo Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME) e hospedado no site da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A estratégia de busca com integração dos descritores por meio de operadores booleanos foi (*Pre-Exposure Prophylaxis*) AND (*HIV*) AND (*Clinical Protocols*) OR (*guidelines*), sendo utilizados, como recortes, os trabalhos publicados a partir do ano de 2013 em inglês, espanhol ou português.

O acervo do Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) foi escolhido para realização da busca sistematizada das diretrizes, pois, nesse acervo, seria possível localizar trabalhos hospedados em: *MEDLINE via PubMed*; *Directory of Open Access Journals* (DOAJ); *Web of Science*, *OVID*; *Science Direct*; *BMI*; *Wiley*; *HighWire Press Free*; *SpringNature*; *Oxford*; *SpringerLink*; *Sage Premier Journal*; *Sabinet African Journals* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A escolha também se deu pela possibilidade de acesso

gratuito aos trabalhos contidos nesse acervo, por meio do *login*, pela Comunidade Acadêmica Federada (CAFe).

Os resultados da busca sistematizada foram triados por meio do aplicativo *Rayyan Intelligent Systematic Review (Rayyan)*<sup>23</sup>, através do qual foi possível realizar a identificação de duplicatas e a seleção dos trabalhos a serem incluídos no estudo. A análise se deu por três diferentes pesquisadores, de forma independente e simultânea, sendo que as divergências sobre inclusão e exclusão foram resolvidas por um quarto pesquisador. Foram incluídas diretrizes publicadas entre 2017 e 2022, sendo excluídas aquelas que não abordassem, em nenhuma proporção, o tema de PrEP, e diretrizes direcionadas apenas aos indivíduos, excluindo informações técnicas destinadas a profissionais de saúde.

De maneira complementar, a busca não sistematizada envolveu diretrizes em *websites* de diferentes organizações internacionais, como OMS, Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), Ministérios de Saúde e Sociedades com temáticas relacionadas ao HIV. A ferramenta de pesquisa Google acadêmico<sup>®</sup> foi explorada nessa etapa. O processo de definição da amostra está esquematizado nos resultados deste trabalho por meio de fluxograma de identificação, rastreamento e processo de inclusão adaptado do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA)*<sup>24</sup>.

As diretrizes selecionadas, após as buscas sistematizada e não sistematizada e a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram caracterizadas quanto a: ano de publicação, país de origem, autoria institucional, abrangência, público-alvo, profilaxia recomendada e profissionais envolvidos na elaboração. Adicionalmente, as diretrizes passaram por uma análise de qualidade quanto a elaboração, conteúdo e apresentação.

Para a etapa de avaliação das diretrizes, foi aplicado o instrumento AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*), que envolve seis domínios (escopo e finalidade, envolvimento das partes interessadas, rigor do desenvolvimento, clareza da apresentação, aplicabilidade e independência editorial) subdivididos em 23 itens, os quais são avaliados em uma escala de sete pontos, desde “discordo totalmente” (nota 1) a “concordo totalmente” (nota 7)<sup>25</sup>.

Os aspectos abordados pelo instrumento AGREE II foram avaliados por três juízes de forma independente. A partir da pontuação em cada um dos itens avaliados, utilizou-se a fórmula [(PONTUAÇÃO OBTIDA – PONTUAÇÃO MÍNIMA) / (PONTUAÇÃO MÁXIMA – PONTUAÇÃO MÍNIMA)] X 100] para definir a pontuação, em percentual que seria atribuída a cada um dos domínios descritos no instrumento.

Devido à grande possibilidade de variação média das notas atribuídas a cada componente do AGREE II, além de possíveis fatores humanos inerentes à avaliação, foi realizado o cálculo da estatística Kappa de Fleiss no *software I Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 27, a fim de mensurar o grau de concordância entre os

avaliadores e aumentar a confiabilidade do processo<sup>26</sup>. O coeficiente Kappa de Fleiss foi calculado de forma global para cada diretriz, considerando-se o conjunto das avaliações atribuídas pelos três juízes a todos os itens do instrumento AGREE II. Os valores obtidos pelo cálculo de Kappa de Fleiss foram interpretados da seguinte maneira: concordância pobre (<0,00); concordância leve (0,00 a 0,20); concordância razoável (0,21 a 0,40); concordância moderada (0,41 a 0,60); concordância substancial (0,61 a 0,80); e concordância quase perfeita (0,81 a 1).

O instrumento AGREE II não estabelece um padrão objetivo para a recomendação ou não recomendação de determinada diretriz clínica. Diante disso e com base nos estudos de Santana et al.<sup>26</sup> (2018), Costa et al.<sup>27</sup> (2022) e Lima et al.<sup>28</sup> (2022), neste trabalho, utilizou-se o domínio “rigor de desenvolvimento” como balizador da recomendação de diretriz, uma vez que a criteriosidade com a qual as evidências são selecionadas e discutidas afeta diretamente a confiabilidade das informações as quais se pretende que sejam transmitidas pela diretriz<sup>26-28</sup>.

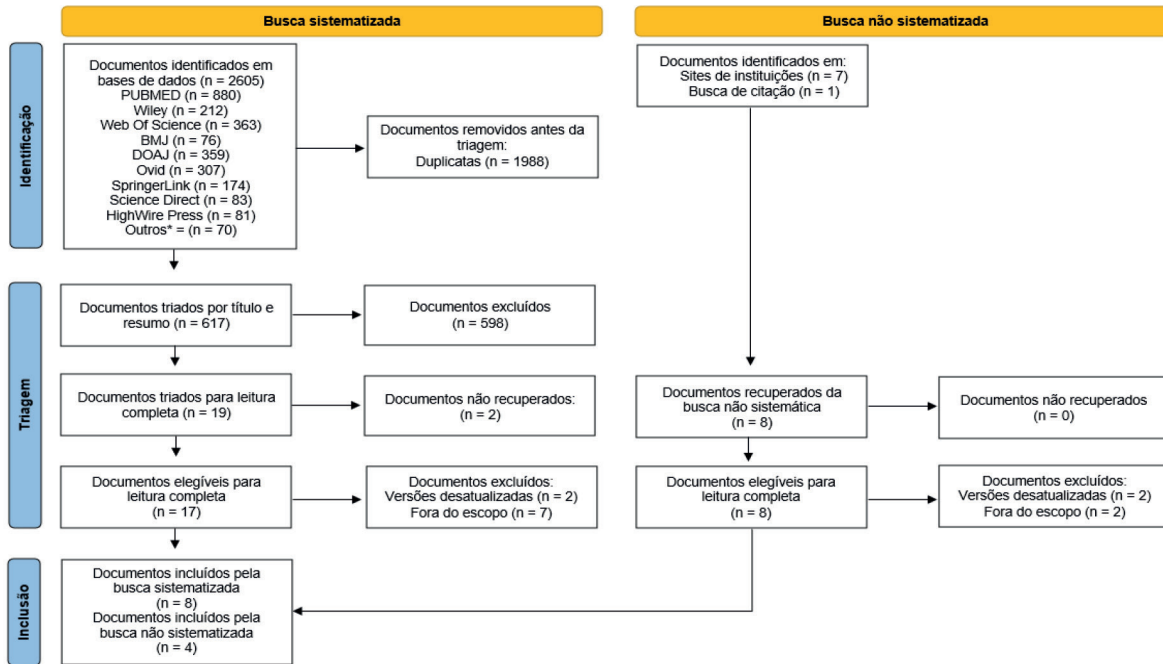
As diretrizes foram classificadas em “recomendadas”, “não recomendadas” e “recomendadas com modificações”. As modificações, nesse caso, se referem a alterações ou ajustes no rigor de escolha das evidências ou em outras áreas pertinentes que possam trazer maior confiabilidade, coesão, clareza e aplicabilidade para os documentos clínicos. A classificação “recomendada” foi atribuída quando a diretriz alcançou pontuação maior que 50% no domínio rigor do desenvolvimento e em outros dois domínios; com 30% a 50% em rigor do desenvolvimento e mais que 50% em outros dois domínios, foi classificada como “recomendada com modificações”; e, com menos de 30% no domínio “rigor de desenvolvimento” ou menos de 50% em pelo menos quatro domínios, foi atribuída a classificação “não recomendada”.

## RESULTADOS

A pesquisa sistematizada das diretrizes retornou um total de 2605 trabalhos, dos quais 1988 estavam duplicados e foram excluídos. A partir da leitura do título e do resumo, 19 trabalhos seguiram para a leitura completa. Quanto à busca não sistematizada, oito prováveis diretrizes foram identificadas em *sites* de instituições e nas citações de outros estudos. Dessas, duas foram excluídas por estarem em duplicata com diretrizes identificadas na seleção sistematizada, e outras duas foram excluídas por não se configurarem como diretrizes.

Ao final da etapa de seleção, oito diretrizes resultantes da busca sistematizada e quatro da busca não sistematizada foram selecionadas para a etapa de avaliação baseada no instrumento AGREE II. O fluxograma de seleção e exclusão dos trabalhos, de acordo com o modelo PRISMA, está disponível na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma de definição da amostra.



\*Outros: Free E-Journals (n=27); Oxford University Press (n=22); Sage Premier Journals (n=13); Taylor & Francis (n=8). BMJ: British Medical Journal; DOAJ: Directory of Open Access Journals. Fluxograma baseado no modelo PRISMA (24).  
Fonte: dados da pesquisa (2023).

Dentre as diretrizes avaliadas, seis pertenciam a países situados na América (duas da América Latina e quatro da América do Norte), duas a países situados na Ásia, duas pertenciam a países da Europa e apenas uma pertencia à África e uma à Oceania. Vale lembrar, entretanto, que a diretriz pertencente à Oceania albergava toda a região da Australásia, enquanto a diretriz pertencente à África albergava apenas a África do Sul.

Todos as diretrizes avaliadas tinham como população-alvo adultos com alto risco de exposição ao HIV, em especial travestis e mulheres trans, profissionais do sexo, usuários de drogas injetáveis e homens que faziam sexo com homens (HSH). Alguns trabalhos também citavam heterossexuais que se relacionavam com múltiplos parceiros e possuíam comportamentos sexuais de risco ou estavam em relacionamentos sorodiferentes (Quadro 1).

Quadro 1 – Características gerais da amostra final.

ID	Título	Órgão, Instituição	Local	Ano
D1	Southern African guidelines on the safe, easy and effective use of pre-exposure prophylaxis: 2020	Southern African HIV Clinicians Society	África do Sul	2020
D2	Taiwan guideline on oral pre-exposure prophylaxis for HIV prevention – 2018 update	Taiwan AIDS Society	Taiwan	2020
D3	Summary of German-Austrian HIV PrEP guideline	German AIDS Society (DAIG)	Alemanha, Austrália	2019
D4	Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine HIV pre-exposure prophylaxis: clinical guidelines. Update April 2018	Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine	Australásia	2018
D5	US Public Health Service: preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the united states	Centers for Disease Control and Prevention	EUA	2021
D6	Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection: Recommendation Statement	The U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)	EUA	2019
D7	Canadian guideline on HIV pre-exposure prophylaxis and nonoccupational postexposure prophylaxis	Canada's source for HIV and hepatitis C information	Canadá	2017
D8	BHIVA/BASHH guidelines on the use of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) 2018	BHIVA/BASHH	Inglaterra	2019
D9	Summary of Guidelines for the Use of Pre-Exposure Prophylaxis for HIV in Korea	The Korean Society for AIDS	Coreia do Sul	2017
D10	Canadian guideline on HIV preexposure prophylaxis and nonoccupational postexposure prophylaxis for pharmacists	Sem órgão específico	Canadá	2019
D11	Protocolo clínico e diretriz terapêutica para profilaxia pré-exposição (PrEP) de risco à infecção pelo HIV	Ministério da Saúde	Brasil	2022
D12	Uso de PrEP como parte de la estrategia de prevención combinada – recomendaciones y directrices clínicas para equipos de salud	Ministério da Saúde	Argentina	2022

Legenda – ID: identificação; BASHH: British Association for Sexual Health and HIV; BHIVA: The British HIV Association; EUA: Estados Unidos da América; PrEP: profilaxia pré-exposição.

Fonte: dados da pesquisa (2023).

Na Tabela 1, é possível encontrar a média das notas atribuídas em cada um dos domínios do instrumento AGREE II. Observou-se que, dentre as 12 diretrizes avaliadas, três não foram recomendadas e três foram recomendadas com modificações. As menores médias na avaliação por domínio foram obtidas em “rigor de desenvolvimento” e em “envolvimento das partes inte-

ressadas”, enquanto as melhores médias foram obtidas em “escopo e finalidade” e em “clareza da apresentação”. A concordância de Kappa Fleiss variou de uma concordância razoável (0,21 a 0,40) a uma concordância substancial (acima de 0,61), com média geral relacionada a uma concordância moderada (0,41 a 0,60) entre os juízes.

**Tabela 1** – Resultado da avaliação global dos domínios AGREE II.

ID	Percentual de adequação aos domínios (%)							DP	k	Nível de concordância	Avaliação global
	Escopo e finalidade	Envolvimento das partes interessadas	Rigor do desenvolvimento	Clareza da apresentação	Aplicabilidade	Independência editorial	$\bar{x}$				
D1	96%	32%	47%	92%	68%	100%	72%	28,3	0,719	Substancial	Recomendado com modificações
D2	97%	54%	86%	97%	75%	90%	83%	16,5	0,442	Moderada	Recomendado
D3	88%	75%	28%	92%	63%	96%	73%	25,5	0,537	Moderada	Não recomendado
D4	100%	51%	42%	94%	75%	13%	63%	33,3	0,671	Substancial	Recomendado com modificações
D5	97%	50%	84%	100%	53%	96%	80%	22,8	0,393	Razoável	Recomendado
D6	100%	68%	81%	100%	80%	100%	88%	13,7	0,653	Substancial	Recomendado
D7	100%	83%	84%	100%	59%	100%	88%	16,2	0,378	Razoável	Recomendado
D8	99%	81%	92%	100%	76%	4%	75%	36,2	0,583	Moderada	Recomendado
D9	92%	32%	54%	89%	69%	52%	64%	23,2	0,519	Moderada	Recomendado
D10	97%	42%	18%	81%	57%	100%	66%	32,6	0,622	Substancial	Não recomendado
D11	100%	64%	49%	100%	64%	0%	63%	37,2	0,684	Substancial	Recomendado com modificações
D12	100%	47%	27%	92%	76%	0%	57%	39,2	0,635	Substancial	Não recomendado
$\bar{x}$	97%	57%	58%	95%	68%	63%	73%	28,3	0,570	Moderada	-

Legenda –  $\bar{x}$ : média; ID: identificação; D: diretriz; K: Kappa de Fleiss; DP: desvio padrão.

Fonte: dados da pesquisa (2023).

## DISCUSSÃO

De maneira geral, as diretrizes para PrEP foram consideradas satisfatórias, tendo em vista que a maioria recebeu *status* de “recomendada” com ou sem modificações. A média global de qualidade das diretrizes girou em torno de 70%. Apenas as diretrizes D3 (Alemanha), D10 (Canadá) e D12 (Argentina) foram consideradas não recomendadas, uma vez que obtiveram *score* abaixo de 30% no domínio “rigor de desenvolvimento”.

As diretrizes D1 (África), D4 (Australasia) e D11 (Brasil) receberam o *status* de “recomendada com modificações”, visto que pontuaram entre 30 e 50% no domínio “rigor de desenvolvimento”. Esse *status* demonstra que as diretrizes possuem boa qualidade geral, embora sejam em requisitos específicos relacionados à escolha e à análise das evidências que embasam a diretriz<sup>29</sup>. Todas as diretrizes com *status* de “recomendada com modificações” necessitam de melhorias em pelo menos um domínio além do “rigor de desenvolvimento”, sendo ele “independência editorial” (D4 e D11) ou “envolvimento das partes interessadas” (D1).

A baixa pontuação de diretrizes brasileiras no que concerne ao “rigor de desenvolvimento” também é observada em trabalhos que avaliaram diretrizes clínicas voltadas para outras condições em saúde. É possível perceber que, apesar de as diretrizes brasileiras apresentarem um bom desempenho em diversos domínios do instrumento AGREE II, em geral, o “rigor de desenvolvimento” e a “independência editorial” das diretrizes brasileiras apresentam avaliações abaixo de uma média dita adequada para embasar práticas assistenciais seguras e qualificadas<sup>27,30</sup>.

O rigor do desenvolvimento avalia a utilização de métodos sistemáticos na construção das diretrizes. Dentre os motivos observados para a avaliação baixa no domínio “rigor de desenvolvimento” das diretrizes avaliadas, é possível citar: a ausência da descrição dos critérios para seleção das evidências utilizadas pela diretriz; a ausência de análise criteriosa dos pontos fortes e das limitações do corpo de evidências; e a ausência de critérios de seleção sistemáticos para os trabalhos utilizados na elaboração da diretriz.

Ressalta-se, de forma positiva, as altas médias dos domínios “escopo e finalidade” e “clareza na apresentação”. O primeiro está relacionado ao objetivo geral da diretriz, e o resultado traduz a abordagem adequada de questões como população-alvo e questões de saúde nas diretrizes<sup>29</sup>. Quanto ao domínio “clareza da apresentação”, quase metade das diretrizes pontuaram 100%, refletindo a clareza e a objetividade com a qual as informações das diretrizes foram expostas, com pontos positivos relacionados à estrutura, à linguagem e à disposição das recomendações<sup>29</sup>.

O domínio “aplicabilidade” apresentou uma nota intermediária e se refere a uma parte fundamental de qualquer documento voltado a qualificar a prática profissional e (ou) trazer informações e empoderamento aos usuários do sistema de saúde. A “aplicabilidade” se refere às barreiras institucionais e (ou) sociais e aos recursos facilitadores que podem ser utilizados para a implementação da diretriz no cenário prático<sup>29</sup>. E, embora seja um domínio importante, sua complexidade, em geral, dificulta que as diretrizes avaliadas pelo método AGREE obtenham notas muito elevadas no domínio, o que foi corroborado pelos resultados encontrados neste estudo<sup>31,32</sup>.

Diante disso e considerando a avaliação geral atribuída em outros estudos que utilizaram o AGREE II, é possível observar que a média geral de aplicabilidade das diretrizes de PrEP foi satisfatória<sup>27,28,33</sup>. A média global no domínio foi de 68%, com destaque para a diretriz D6. A maioria das diretrizes obteve resultados que variaram entre 53% e 69%. A aplicabilidade deve ser prioridade na elaboração de diretrizes, uma vez que a discriminação de barreiras e facilitadores, além da utilização desse conhecimento para compor estratégias de cuidado, pode potencializar o acesso das populações-alvo às recomendações constantes nos documentos<sup>28,31,33</sup>.

A “independência editorial” registrou a maior variação em comparação com os demais domínios avaliados, com quatro diretrizes pontuando abaixo de 30%, três com nota inferior a 10%, sendo elas as diretrizes D8, D11 e D12. Nelas, não havia descrição clara e objetiva dos conflitos de interesse ou da ausência deles na formulação do trabalho, conforme é recomendado no método. Esse domínio considera os conflitos de interesse que podem estar presentes durante a formulação das recomendações, sendo essencial para evitar que as informações descritas na diretriz sejam influenciadas por interesses econômicos e comerciais, reduzindo a confiabilidade do trabalho<sup>29,34</sup>.

A menor média da avaliação entre os domínios foi referente ao “envolvimento das partes interessadas”. Esse domínio está relacionado ao grau com que a diretriz acolhe o ponto de vista dos usuários e de todos os profissionais relevantes para a prática clínica em questão<sup>29</sup>. Esperava-se que, pela complexidade da condição de saúde foco deste estudo e das intervenções relacionadas, as diretrizes albergassem o ponto de vista de médicos, enfermeiros, farmacêuticos, usuários do sistema de

saúde e outros profissionais relacionados ao cuidado de usuários de PrEP.

Todas as diretrizes avaliadas recomendam o uso de TDF e FTC para a profilaxia de HIV. Algumas, no entanto, também recomendam o uso de TAF associado com FTC ou o uso de cabotegravir. Nenhuma das diretrizes avaliadas recomendou diretamente o uso do anel vaginal de dapivirina, embora essa estratégia seja citada em pelo menos duas diretrizes. Ademais, a diretriz coreana (D9) recomenda o uso alternativo de TDF isolado para casais sorodiscordantes e usuários de drogas injetáveis, enquanto a diretriz argentina (D12) recomenda o uso de TDF associado à lamivudina (3TC) como profilaxia alternativa.

Não há qualquer menção a TAF, cabotegravir ou dapivirina na diretriz brasileira (D11). É possível que isso se deva ao fato de que, no Brasil, o uso de cabotegravir para PrEP foi aprovado apenas em junho de 2023 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), enquanto a diretriz de PrEP teve sua publicação no ano de 2022<sup>35</sup>. O TAF é utilizado no Brasil para o tratamento de hepatite B, enquanto o TDF com 3TC é utilizado em associação ao dolutegravir para tratamento da infecção por HIV e como esquema de PEP para usuários acima de 6 anos de idade e 35 kg<sup>7</sup>. Não há qualquer menção à dapivirina nos sites oficiais do governo.

Com exceção da diretriz coreana (D9), todas as diretrizes avaliadas recomendam medidas não farmacológicas para serem utilizadas em conjunto com a PrEP. As ações mais recomendadas incluem: educação em saúde, testagens regulares para HIV e outras IST, utilização de preservativo e lubrificante nas relações sexuais, estratégias de redução de danos para usuários de drogas injetáveis. A diretriz coreana cita apenas uma recomendação para que os indivíduos em alto risco de exposição ao HIV reduzam comportamentos de risco, sem citar, de forma clara, outras ações, recomendações e estratégias que podem ser adotadas pela equipe de saúde em conjunto com a PrEP. A Organização das Nações Unidas (ONU) sugere que os serviços de saúde devem utilizar modelos de prevenção combinada para reduzir a propagação do HIV, adotando tanto estratégias do tipo comportamentais quanto estratégias estruturais e biomédicas<sup>2</sup>.

Uma limitação importante deste estudo está relacionada à variação entre as avaliações de diferentes juízes. Apesar de a média geral do índice Kappa de Fleiss ter indicado concordância de 0,570 (moderada), algumas diretrizes obtiveram apenas concordância razoável em sua análise, enquanto outras obtiveram concordância substancial. Fatores humanos, como vieses pré-existentes e experiências profissionais e acadêmicas distintas, podem culminar em importantes variações entre as avaliações de qualidade. Estratégias como o treinamento dos juízes para o preenchimento do instrumento de avaliação e a adoção de um acordo interjuízes são sugeridas por Piva *et al.*<sup>34</sup> (2002), como meio para aumentar a concordância entre as análises.

Além disso, o foco principal da avaliação utilizando o AGREE II está na qualidade do relato dos aspectos metodológicos relacionados ao desenvolvimento de DC e não na avaliação da qualidade das recomendações que esses documentos fornecem. Apesar de importante, somente o relato adequado das questões metodológicas não é suficiente para garantir que as recomendações sejam apropriadas e válidas, sendo possível que uma diretriz bem avaliada com o AGREE II contenha recomendações falhas e, inversamente, uma diretriz que não seja desenvolvida sistematicamente contenha informações sólidas e de acordo com as evidências científicas, ainda que menos provável<sup>25,27</sup>. Cabe ressaltar ainda que, entre os pontos fortes deste estudo, estão a realização de busca abrangente nas bases de dados mais utilizadas, além da busca em repositórios específicos de diretrizes.

## CONCLUSÃO

As diretrizes de prática clínica para PrEP avaliadas demonstram, em sua maioria, qualidade global satisfatória e aptidão para orientar o manejo da profilaxia do HIV, embora apresentem fragilidades críticas quanto ao rigor metodológico, ao envolvimento das partes interessadas e à transparência na independência editorial. Essas lacunas sugerem que, para assegurar a confiabilidade das recomendações e a ágil incorporação de novas tecnologias preventivas, é imperativo que futuras atualizações priorizem a sistematização metodologicamente apropriada das evidências e a declaração clara de conflitos de interesse, como forma de garantir documentos não apenas tecnicamente corretos, mas também legítimos e aplicáveis aos diversos cenários de saúde.

## REFERÊNCIAS

1. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global, regional, and national burden of HIV/AIDS, 1990–2021, and forecasts to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet HIV*. 2024;11(12):E807-22. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(24\)00212-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(24)00212-1)
2. UNAIDS Global AIDS Update. The Path That Ends AIDS [Internet]. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2023 [citado 2025 dez 12]. Disponível em: [https://thepath.unaids.org/wp-content/themes/unaids2023/assets/files/2023\\_report.pdf](https://thepath.unaids.org/wp-content/themes/unaids2023/assets/files/2023_report.pdf)
3. Sun Z, Gu Q, Dai Y, Zou H, Agins B, Chen Q, et al. Increasing awareness of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) and willingness to use HIV PrEP among men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis of global data. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2022 Mar [citado 2025 dez 12];25(3):25883. Disponível em: <https://www.pmc/articles/PMC8901150/>
4. Gonçalves LFR, Montanha RM, Rodrigues R, Kerbauy G, Furuya RK, Ferreira NM de A, et al. Caracterização epidemiológica e clínica do HIV/AIDS: associações com a mortalidade. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2021;13(1):e5293. doi: <https://doi.org/10.25248/reas.e5293.2021>
5. Almeida AIS, Ribeiro JM, Bastos FI. Análise da política nacional de DST/AIDS sob a perspectiva do modelo de coalizões de defesa. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2022;27(3):837–48. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/Pqb9fWrZ5yG45zbXyZJ3PXQ/> doi: <https://doi.org/10.1590/1413-81232022273.45862020>
6. Chiesa P, Kniss RL, Silva M, Lima DTB, Castro LMA. Profilaxia pré-exposição (PrEP) e as prevenções combinadas para redução da epidemia do HIV no Brasil: revisão integrativa/Pre-exposure prophylaxis (PrEP) and combined preventions for reducing the HIV epidemic in Brazil: an integrative review. *Braz J Dev*. 2022 May;8(5):39075-88. doi: <https://doi.org/10.34117/bjdv8n5-414>
7. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 22 de 25 maio de 2017. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da profilaxia pré-exposição de risco à infecção pelo HIV (PrEP), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Brasília: MS; 2017 [citado 2025 Dez 12]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2017/prt0022\\_29\\_05\\_2017.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2017/prt0022_29_05_2017.html)
8. UpToDate. WoltersKluwer Health. Tenofovir alafenamide and emtricitabine: Drug information [Internet]. 2023 [citado 2025 dez 15] Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/tenofovir-alafenamide-and-emtricitabine-drug-information?search=tenofovir%20alafenamida&source=search\\_result&selectedTitle=3~91usage\\_type=default&display\\_rank=2#F46507952](https://www.uptodate.com/contents/tenofovir-alafenamide-and-emtricitabine-drug-information?search=tenofovir%20alafenamida&source=search_result&selectedTitle=3~91usage_type=default&display_rank=2#F46507952)
9. UpToDate. WoltersKluwer Health. Tenofovir disoproxil fumarate an emtricitabine [Internet]. 2026 [citado 2025 dez 2]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/tenofovir-disoproxil-fumarate-and-emtricitabine-drug-information?search=tenofovir%20emtricitabine&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=#F164660](https://www.uptodate.com/contents/tenofovir-disoproxil-fumarate-and-emtricitabine-drug-information?search=tenofovir%20emtricitabine&source=panel_search_result&selectedTitle=#F164660)
10. Paiva EBC, Silveira CR, Kosmiskiy IO, Gomes CC, Barros SDG, Farias RAC, et al. Pharmacological aspects of prophylaxis pre-exposure (prep) to HIV: a review. *Res, Soc Dev* [Internet]. 2022 July [citado 2025 Dec 14];11(9):e15511924710. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/24710> doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i9.24710>
11. Schmidt HMA, Rodolph M, Schaefer R, Baggaley R, Doherty M. Long-acting injectable cabotegravir: implementation science needed to advance this additional HIV prevention choice. *J Int AIDS Soc*. 2022;25(7):25963. doi: <https://doi.org/10.1002/jia2.25963>
12. Tan DHS. PrEP on demand or every day? *Lancet HIV*. 2017;4(9):e379–80. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S2352301817300887/fulltext>
13. Molina JM, 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* [Internet]. 2015 [citado Dec 15];373(23):2237–46. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1506273> doi: 10.1056/NEJMoa1506273
14. Caba AE, Rathus T, Burson E, Chan PA, Eaton LA, Watson RJ. Who is using PrEP on-demand? Factors associated with PrEP use modality among Black and Hispanic/Latino emerging adults. *AIDS Behav*. 2022 Oct; 26(10):3411–21. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10461-022-03684-8>
15. Murchu OO. Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) to prevent HIV: a systematic review and meta-analysis of clinical effectiveness, safety, adherence and risk compensation in all populations. *BMJ Open*. 2022;12:48478. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048478>
16. Aguiar TS, Fonseca MC, Santos MC, Nicoletti GP, Alcoforado DSG, Santos SCD dos, et al. Perfil epidemiológico de HIV/AIDS no Brasil com base nos dados provenientes do DataSUS no ano de 2021. *Res, Soc Dev* [Internet]. 2022 Feb [citado 2025 dez 12];11(3):e4311326402. Disponível em: <https://rsdjournal.org/rsd/article/view/26402> doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i3.26402>
17. Carvalho PA, Aragão IPB. Epidemia de HIV/AIDS entre a população idosa do Brasil de 2008 a 2018: uma análise epidemiológica. *HU Revista*. 2022 ago;48:1–7. doi: <https://doi.org/10.34019/1982-8047.2022.v48.37626>

18. Felisbino-Mendes MS, Araújo FG, Oliveira LVA, Vasconcelos NM, Vieira MLFP, Malta DC. Comportamento sexual e uso de preservativos na população brasileira: análise da Pesquisa Nacional de Saúde, 2019. *Rev Bras Epidemiol.* 2021 dez;24(Suppl 2):e210018. doi: <https://doi.org/10.1590/1980-549720210018.supl.2>
19. Monteiro SS, Brigeiro M, Vilella WV, Mora C, Parker R. Desafios do tratamento como prevenção do HIV no Brasil: uma análise a partir da literatura sobre testagem. *Cien Saude Colet [Internet].* 2019 maio [citado 2025 dez 18];24(5):1793-807. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/RNkwKrgv4Lqs7DB4QvGKmkH/?format=html&lang=ptdoi:https://doi.org/10.1590/1413-81232018245.16512017>
20. Mega TP, Lopes ACF, Santos VCC, Petramale CA. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas no SUS: histórico, desafios e perspectivas. *Rev Gestão & Saúde.* 2015 out;6(Suppl 4):3275-85. Disponível em: <https://periodicos.unb.br/index.php/rgs/article/view/3333>
21. Jordan Z, Lockwood C, Munn Z, Aromataris E. The updated Joanna Briggs Institute Model of Evidence-Based Healthcare. *Int J Evid Based Healthc.* 2019;17(1):58-71. doi: <https://doi.org/10.1097/XEB.000000000000155>
22. Santos CMDC, Pimenta CADM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev Lat Am Enfermagem [Internet].* 2007 [citado 2025 dez 18];15(3):508-11. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/CfKNz8mvSqVjZ37277pFsy/?lang=ptdoi:https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>
23. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016 Dec;5(210):1-10. Disponível em: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
24. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar;372. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
25. Hoffmann-Eßer W, Siering U, Neugebauer EAM, Brockhaus AC, Lampert U, Eikermann M. Guideline appraisal with AGREE II: Systematic review of the current evidence on how users handle the 2 overall assessments. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174831. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28358870/> doi: 10.1371/journal.pone.0174831
26. Santana RS, Lupatini EDO, Zanghelini F, Ronsoni RDM, Rech N, Leite SN. The different clinical guideline standards in Brazil: High cost treatment diseases versus poverty-related diseases. *PLoS One.* 2018;13(10):e0204723. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0204723> doi: 10.1371/journal.pone.0204723
27. Costa AP, Alves BMCS, Silva DLM, Martins RLM, Silva FA, Zimmermann IR, et al. Diretrizes clínicas para cessação do tabagismo: análise comparativa com o AGREEII. *Brasília Méd [Internet].* 2022 [citado 2025 dez 18];59(Anual):1-11. Disponível em: <https://www.rbm.org.br/details/494/pt-BR/diretrizes-clinicas-para-cessacao-do-tabagismo--analise-comparativa-com-o-agree-ii> doi: 10.5935/2236-5117.2022v59a285
28. Lima BFR, Alves BMCS, Tavares NUL, Lima RF, Ginani VC, Reis TM dos, et al. Quality appraisal of clinical guidelines for the management of constipation according to AGREE II instrument. *Res, Soc Dev.* 2022;11(3):e57911327086-e57911327086. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/27086> doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i3.27086>
29. Khan GSC, Stein AT. Adaptação transcultural do instrumento *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II* (AGREE II) para avaliação de diretrizes clínicas. *Cad Saúde Pública [Internet].* 2014 [citado 2025 dez 18];30(5):1111-4. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/hwvbSTbTXLtsP4mLMdbZVTf/?lang=ptdoi:https://doi.org/10.1590/0102-311X00174912>
30. Gaspar PC, Barreto JOM, Bigolin A, Miranda AE, Aires Júnior LF, Bazzo ML, et al. Brazilian Clinical Practice Guidelines for Sexually Transmitted Infections That Cause Urethral Discharge: Assessment According to the AGREE II and Critical Analysis Based on the WHO Recommendations. *Sex Transm Dis [Internet].* 2023 [citado 2025 Dec 12];50(12):804-9. Disponível em: [https://journals.lww.com/stdjournal/fulltext/2023/12000/brazilian\\_clinical\\_practice\\_guidelines\\_for.5.aspxdoi:10.1097/OLQ.0000000000001873](https://journals.lww.com/stdjournal/fulltext/2023/12000/brazilian_clinical_practice_guidelines_for.5.aspxdoi:10.1097/OLQ.0000000000001873)
31. Piazza T, Izidoro JB, Portella MAMP, Panisset U, Guerra-Júnior AA, Cherchiglia ML. Avaliação de diretrizes clínicas brasileiras em oncologia: carências no rigor do desenvolvimento, aplicabilidade e independência editorial. *Cad Saúde Publica [Internet].* 2021 [citado 2025 dez 12]; 37(4):e00031920. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/QXMcs9JrPPy3TpGnNLRGfPf/doi:https://doi.org/10.1590/0102-311X00031920>
32. Burda BU, Chambers AR, Johnson JC. Appraisal of guidelines developed by the World Health Organization. *Public Health [Internet].* 2014 [citado 2025 dec 14];128(5):444-74. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24856197/> doi: 10.1016/j.puhe.2014.01.002
33. Bagheri I, Yousefi H, Bahrami M, Shafie D. Quality of Palliative Care Guidelines in Patients with Heart Failure: A Systematic Review of Quality Appraisal using AGREE II Instrument. *Indian J Palliat Care.* 2023;29(1):7. doi: [https://doi.org/10.25259/IJPC\\_46\\_2022](https://doi.org/10.25259/IJPC_46_2022)
34. Piva JP. A importância da independência editorial na credibilidade e no reconhecimento de uma revista científica. *J Pediatr (Rio J) [Internet].* 2002 [citado 2025 dez 12];78(02):81-2. Disponível em: <http://jped.elsevier.es/pt-a-importancia-da-independencia-editorial-articulo-X225553602021780> doi: 10.2223/JPED.807
35. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução nº 1.970, de 1º de junho de 2023. *Diário Oficial da União,* 2023; 106:158-62. Disponível em: [https://www.gov.br/mcom/pt-br/acao-a-informacao/legislacao/copy\\_of\\_PORTARIA\\_DE\\_CONSOLIDACAO\\_GM\\_MCOM\\_NBA01\\_1\\_assinado\\_\\_2\\_.pdf](https://www.gov.br/mcom/pt-br/acao-a-informacao/legislacao/copy_of_PORTARIA_DE_CONSOLIDACAO_GM_MCOM_NBA01_1_assinado__2_.pdf)