

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 clínico.

Artigo

Turkova A, White E, Mujuru HA, et al. **Dolutegravir como tratamento de primeira ou segunda linha para a infecção de HIV-1 em crianças.** *N Engl J Med.* 2021;385(27):2531-2543.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2108793>

Resumo do Estudo

O estudo ODYSSEY foi um estudo multinacional aberto, aleatorizado e de não-inferioridade que comparou a eficácia e segurança do tratamento antirretroviral (TARV) à base de dolutegravir (DTG) com a do tratamento normal (TARV não baseado em DTG) em crianças e adolescentes que começaram a fazer o TARV de primeira linha (ODYSSEY A) ou de segunda linha (ODYSSEY B).

Local do Estudo

- Locais de estudo no Uganda, no Zimbábue, na África do Sul, na Tailândia e na Europa.

Métodos

- Recrutou-se a participação de crianças e adolescentes (de ≥ 4 semanas a < 18 anos de idade) com infecções de HIV-1 e ≥ 14 kg de peso. Os principais critérios de exclusão foram doença hepática clinicamente significativa, gravidez ou amamentação, e também exposição prévia a um inibidor da transferência da cadeia de integrase (INSTI) durante mais de 2 semanas.
- Os participantes registados na coorte ODYSSEY B também tinham de ter uma carga viral (CV) de ARN de HIV-1 de ≥ 500 cópias/ml nas 4 semanas anteriores ou no rastreio.
- Os participantes foram registados aleatoriamente (1:1) no tratamento com DTG mais dois inibidores nucleósidos (ou nucleótidos) da transcriptase inversa (NRTI) (grupo de DTG), ou no tratamento normal com um inibidor não-nucleósido da transcriptase inversa (NNRTI), inibidor da protease (IP) potenciado ou inibidor da integrase não DTG mais dois NRTI.
- O regime de TARV de segunda linha da coorte ODYSSEY B incluía um novo terceiro agente e pelo menos um NRTI com actividade preservada de acordo com testes de resistência ou pressuposta a partir da história do tratamento.
- A selecção de NRTIs, nomeadamente abacavir, tenofovir ou zidovudina, foi efectuada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) ou por directrizes nacionais.

- A aleatorização foi estratificada de acordo com a coorte do estudo (ODYSSEY A ou B), com a disponibilidade normal dos testes de resistência (disponíveis ou indisponíveis), com o tratamento normal pretendido (IP potenciado ou outro terceiro agente) e com a estrutura básica que se pretendia aplicar ao tratamento com NRTIs.
- Os participantes foram examinados quando se efectuou o seu rastreio, o seu registo, na 4.^a e 12.^a semanas e subsequentemente a intervalos de 12 semanas, em consultas de avaliação da sua altura, peso, fase da doença de HIV, eventos adversos e adesão. Efectuaram-se testes de CD4 e CD8, bioquímicos e hematológicos na linha de base, na 4.^a e 24.^a semanas e subsequentemente a intervalos de 24 semanas. Mediram-se os níveis lipídicos na linha de base e subsequentemente a intervalos de 48 semanas.
- Efectuaram-se testes de CD4 e CD8, bioquímicos e hematológicos na linha de base, na 4.^a e 24.^a semanas e subsequentemente a intervalos de 12 semanas. Fizeram-se testes da CV em tempo real, de acordo com a prática local.
- O ponto final primário era o fracasso do tratamento ao fim de 96 semanas, definido como sendo a primeira ocorrência de qualquer dos componentes do seguinte grupo:
 - Uma redução de $<1 \log_{10}$ na CV na 24.^a semana (ou uma CV de ≥ 50 cópias/ml se a CV tivesse <500 cópias/ml na linha de base) e uma mudança para um TARV de segunda ou terceira linha em caso de fracasso do tratamento;
 - Fracasso virológico, definido como sendo dois resultados consecutivos da CV de ≥ 400 cópias/ml, em que o primeiro tivesse ocorrido durante ou depois da 36.^a semana;
 - Um evento de 4.^a fase da OMS novo ou recorrente, ou um grave evento de 3.^a fase da OMS;
 - Morte, por qualquer causa.
- Fizeram-se testes retrospectivos de verificação da resistência ao fracasso pós-tratamento aos participantes que sofreram um evento de desfecho virológico.
- Os pontos finais secundários incluíam uma alteração do nível total de colesterol; uma CV de <50 cópias/ml ou de <400 cópias/ml; uma alteração na contagem de CD4 e na percentagem de linfócitos CD4; a percentagem de participantes nos quais se desenvolveram novas mutações de resistência; e a incidência de eventos adversos graves, novos eventos adversos clínicos e de laboratório de categoria 3 ou 4 e qualquer categoria de eventos adversos que resultassem numa modificação do tratamento.

População do Estudo e seu Seguimento

- Entre Setembro de 2016 e Junho de 2018 aleatorizaram-se 707 crianças e adolescentes. Colocaram-se aleatoriamente um total de 350 participantes no grupo de TARV à base de DTG (154 em ODYSSEY A e 196 em ODYSSEY B) e 357 no grupo de tratamento normal (157 em ODYSSEY A e 200 em ODYSSEY B).
- Registaram-se ao todo 331 participantes no Uganda, 146 no Zimbabwe, 144 na África do Sul, 61 na Tailândia e 25 na Europa.

- As características de base dos participantes eram semelhantes nos grupos de tratamento, sendo que tinham uma idade média de 12,2 anos (numa escala de 2,9 a 18,0) e um peso médio de 30,7 kg (numa escala de 14,0 a 85,0). 49% dos participantes eram raparigas e 88% eram africanos de raça negra.
- No grupo de tratamento normal, 92% dos participantes começaram a tomar efavirenz na coorte ODYSSEY A, e 98% começaram a tomar um IP potenciado na coorte ODYSSEY B.
- Manteve-se um equilíbrio entre os grupos no que se refere aos tratamentos de base com NRTI; 65% dos participantes receberam abacavir e lamivudina, 23% receberam fumarato de tenofovir disoproxil e lamivudina, ou fumarato de tenofovir disoproxil e emtricitabina, e 11% receberam zidovudina e lamivudina.
- Fez-se um acompanhamento de 142 semanas em média (num intervalo interquartil de 124 a 159 e 687 (97%) dos participantes foram examinados ao fim da 96.ª semana ou depois dela, ou sofreram um evento de desfecho primário.

Resultado Primário

- Verificou-se o fracasso do tratamento em 47 participantes ao todo ao fim de 96 semanas (probabilidade calculada de 0,14) no grupo de DTG, em comparação com 75 participantes (probabilidade calculada de 0,22) no grupo de tratamento normal (rácio de risco ajustado [aHR] 0,60; 95% de intervalo de confiança [IC], 0,42 a 0,86).
- Dos participantes que alcançaram o ponto final primário, 40 no grupo de DTG e 67 no grupo de TARV normal sofreram um fracasso virológico do tratamento; 7 no grupo de DTG e 8 no grupo de TARV normal sofreram eventos novos ou recorrentes de 4.ª fase da OMS ou eventos graves de 3.ª fase da OMS, ou morreram.
- Os efeitos do tratamento foram semelhantes nas coortes ODYSSEY A e B (heterogeneidade: $P = 0,16$).
- Em análises exploratórias pré-especificadas, não se viu evidência de que o efeito do tratamento diferisse de acordo com o sexo, idade de base, peso, percentagem de CD4 ou CV.
- A diferença entre os grupos de tratamento tornou-se visível na 48.ª semana e manteve-se até à 144.ª semana.

Resultados Secundários

- Na 96.ª semana não se verificou qualquer diferença significativa entre os grupos no que respeita à percentagem de participantes com CV de <400 cópias/ml, CV <50 cópias/ml, eventos novos ou recorrentes de 4.ª fase da OMS ou eventos graves de 3.ª fase da OMS, ou às contagens de CD4.
- Nenhum dos participantes do grupo de DTG da coorte ODYSSEY A sofreu uma mutação importante de resistência ao medicamento após o fracasso do tratamento. Dos 29 participantes do grupo de TARV normal que sofreram o fracasso do tratamento virológico e tinham disponível um teste de resistência ao fracasso pós-tratamento, 18 (62%) sofreram

mutações relacionadas com os NRTI, 27 (93%) sofreram mutações relacionadas com os NNRTI e nenhum sofreu mutações relacionadas com o IP.

- Dos indivíduos que participaram na coorte ODYSSEY B, 23 dos 29 (79%) do grupo de DTG e 36 dos 40 (90%) do grupo de TARV normal tinham sofrido pelo menos uma mutação importante a seguir ao fracasso do tratamento. 4 dos participantes do grupo de DTG desenvolveram uma mutação relacionada com um INSTI.
- Percentagens semelhantes dos participantes de cada grupo sofreram pelo menos um evento adverso grave (10% no grupo de DTG, em comparação com 11% no grupo de tratamento normal; aHR de 0,87; IC de 95%, 0,55 a 1,36; P = 0,53). Morreram cinco participantes (2 do grupo de DTG e 3 do grupo de tratamento normal).
- Mais participantes sofreram eventos adversos graves na coorte ODYSSEY A (15% no grupo de DTG e 17% no grupo de tratamento normal) do que na coorte ODYSSEY B (6% e 7% respectivamente).
- Percentagens semelhantes da população geral do estudo sofreram um ou mais eventos adversos de categoria 3 ou superior (21% no grupo de DTG e 24% no grupo de tratamento normal; aHR de 0,83; IC de 95%, 0,61 a 1,13; P = 0,24).
- Os eventos adversos que modificaram o TARV ocorreram com menos frequência no grupo de DTG do que no de tratamento normal (1% em comparação com 5%; aHR de 0,29; IC de 95%, 0,11 a 0,77; P = 0,01).
- O nível total de colesterol foi mais baixo no grupo de DTG do que no grupo de tratamento normal, verificando-se uma diferença calculada entre os grupos de -15 mg/dl (IC de 95%, -19 a -11 mg/dl; P<0,001) na mudança média da linha de base após 96 semanas.
- O índice de massa corporal (IMC) relativamente à pontuação da idade dos participantes aumentou mais no grupo de DTG do que no grupo de tratamento normal, verificando-se entre os grupos uma diferença média calculada de 0,13 (IC de 95%, 0,01 a 0,25) após 96 semanas.

Análise Crítica

O estudo multinacional aberto, aleatorizado e de não-inferioridade ODYSSEY encontrou evidência de um nível superior de eficácia ao fim da 48.^a semana do TARV à base de DTG, em comparação com o tratamento normal, em crianças e adolescentes que tinham iniciado o TARV de primeira e segunda linha para a infecção de HIV-1. O TARV à base de DTG apresentou um perfil de segurança semelhante ao do tratamento normal, com menos eventos adversos que levassem a uma mudança do regime de TARV.

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

- O estudo incluiu subestudos farmacocinéticos que avaliaram uma administração simplificada de DTG e novos comprimidos dispersíveis de 5 mg de DTG para o tratamento de crianças. Quando estes resultados ficaram disponíveis, os participantes que estavam a tomar DTG começaram a tomar doses mais elevadas das que tinham sido aprovadas

inicialmente. Porém, as análises de sensibilidade que causaram esta transição constataram que a mesma não teve qualquer impacto no resultado primário.

- Apesar da aleatorização, a contagem média de CD4 foi marginalmente mais elevada e a CV marginalmente mais baixa no grupo de tratamento normal do que no de DTG, tanto na população total do estudo como na da coorte ODYSSEY B. Porém, as análises de ajuste da CV de base não afectaram os resultados.
- Não se observou qualquer resistência antiviral nas crianças e adolescentes que iniciaram o TARV de primeira linha à base de DTG, o que sugere a existência de uma barreira maior de resistência ao INSTI e de protecção contra a resistência ao NRTI do que nos regimes de tratamento normal utilizados. No entanto, a ocorrência de nova resistência ao INSTI em 4 participantes que fizeram o TARV de segunda linha à base de DTG salienta a necessidade de dar um apoio constante à adesão das crianças e adolescentes que iniciarem o tratamento de segunda linha.
- O aumento de peso verificado no grupo de DTG foi mínimo em comparação com o do grupo de tratamento normal, mas nenhum participante foi tratado com tenofovir alafenamida, produto associado ao aumento de peso quando combinado com DTG em adultos¹.

Implicações

O estudo ODYSSEY demonstrou a eficácia superior dos regimes à base de DTG nas crianças e adolescentes com ≥ 14 kg como TARV de primeira e segunda linha. Esta conclusão corrobora a recomendação da OMS em relação ao TARV à base de DTG como regime preferido de TARV de primeira e segunda linha nas crianças infectadas com HIV-1². A transição para regimes à base de DTG nas crianças promete simplificar o tratamento das crianças e melhorar os resultados de tratamento do HIV.

Referências

- 1) Venter WDF, Sokhela S, Simmons B, et al. Dolutegravir com emtricitabina e tenofovir alafenamida ou tenofovir disoproxil fumarato versus efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato para o tratamento inicial da infecção de HIV-1 (AVANÇO): resultados na 96.^a semana de um estudo aleatorizado de fase 3, de não inferioridade. *Lancet HIV*. 2020; 7(10): e666-e676.
- 2) Organização Mundial da Saúde. Actualização de recomendações sobre regimes antirretrovirais de primeira e segunda linha. Genebra, Suíça; 2019
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-19.15>