

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

Fatti G, Ngorima-Mabhena N, Mothibi E, et al. **Outcomes of Three- Versus Six-Monthly Dispensing of Antiretroviral Treatment (ART) for Stable HIV Patients in Community ART Refill Groups: A Cluster-Randomized Trial in Zimbabwe.** *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020;84(2):162-172. doi:[10.1097/QAI.0000000000002333](https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002333)

Resumo do estudo

Este estudo de três braços, randomizado por cluster, de não inferioridade comparou os desfechos clínicos de clientes recebendo terapia antirretroviral (TARV) por meio de modelos de prestação de serviços diferenciados (DSD) baseados na comunidade, com abastecimento multimensal (MMD) de três e seis meses de TARV por meio de grupos, com clientes recebendo serviços de TARV baseados em unidades básicas de atendimento no Zimbábue.

Cenário de Estudo

- Trinta unidades de saúde pública em áreas rurais e urbanas no Zimbábue.
- As unidades de saúde foram consideradas elegíveis para o estudo se tivessem procedimentos da cadeia de suprimentos para implementação de MMD, grupos comunitários de reabastecimento de TARV (CARGs) recentemente implementados ou considerados viáveis, sistemas de rotina de coleta de dados adequados e pelo menos 430 adultos inscritos em serviços de TARV.

Métodos

- As unidades de saúde elegíveis foram estratificadas em instalações urbanas, hospitais rurais e clínicas rurais, e então randomizadas em um de três braços:
 - Braço de controle: Os participantes receberam TARV em intervalos de três meses na instalação (braço 3MF).
 - Braço de intervenção 1: Os participantes receberam TARV em intervalos de três meses nos CARGs, com visitas clínicas e consultas clínicas anuais (braço 3MC).
 - Braço de intervenção 2: Os participantes receberam TARV em intervalos semestrais nos CARGs, com visitas clínicas e consultas clínicas anuais (braço 6MC).
- Todos os participantes inscritos em uma unidade sanitária específica receberam o mesmo modelo de atendimento com base na atribuição do braço da instalação.

- Os CARGs consistiam em 6 a 12 pessoas, com os participantes vivendo em uma localização geográfica semelhante e frequentando a mesma unidade sanitária. Cada CARG se reuniu pelo menos uma vez a cada três meses em um local de sua escolha na comunidade.
 - No braço 3MC, um único representante alternado do CARG coletou TARV na unidade sanitária a cada três meses e distribuiu os medicamentos a todos os outros membros na reunião do CARG.
 - No braço 6MC, um único representante do CARG coletou TARV na unidade sanitária seis meses após a inscrição e a distribuiu a todos os membros na reunião do CARG.
 - Após 12 meses, os participantes estáveis de 3MC e 6MC foram programados para receber uma consulta clínica, testes de carga viral (VL) e suprimento de TARV na unidade sanitária, com todos os membros de um CARG programados para comparecer à clínica no mesmo dia.
- Os participantes do braço 3MF receberam consultas clínicas e coletaram seu próprio TARV na instalação a cada três meses.
- Os critérios de elegibilidade dos participantes estavam de acordo com os critérios de rotina para pacientes estáveis em TARV no Zimbábue:
 - Os critérios de inclusão foram: idade ≥ 18 anos, recebeu TARV padrão de primeira linha por \geq seis meses, VL < 1000 cópias/mililitro, peso ≥ 35 kg e vontade de ingressar no CARG.
 - Os critérios de exclusão foram: questões recentes de tolerabilidade à TARV; tuberculose ativa ou suspeita; infecção oportunista recente, ativa ou suspeita; recebeu um regime alternativo de primeira ou segunda linha de TARV, comorbidades ativas exigindo visitas à instalação com mais frequência do que seis meses, gestação confirmada ou < 18 meses pós-parto.
- Os participantes dos braços 3MC e 6MC foram recrutados a partir de CARGs recém-formados (< 3 meses), que ainda não tinham realizado sua primeira reunião de reabastecimento CARG.
- O desfecho primário foi a proporção de participantes que permaneceram no tratamento TARV 12 meses após a inscrição. Os participantes não foram considerados retidos no caso de morte (por todas as causas) ou perda no acompanhamento (LTFU), definida como nenhuma coleta de TARV por 90 dias após a última data de coleta perdida.
- Os desfechos secundários foram a proporção de participantes retidos em seu braço de estudo designado após 12 meses e a proporção que alcançou a supressão da carga viral (VLS) após 12 meses. Os participantes foram considerados não retidos se fizessem a transição para fora do braço do estudo por qualquer motivo, incluindo morte, LTFU, transferência para outra clínica ou necessidade de maior frequência de fornecimento de TARV. VLS foi definida como VL < 1000 cópias/mililitro.
- O rastreamento de LTFU foi realizado de acordo com os procedimentos de rotina do local, sem rastreamento adicional para os participantes do estudo, e o teste de VL foi realizado anualmente, de acordo com as diretrizes nacionais de rotina.
- A equipe do estudo extraiu dados dos arquivos dos pacientes, do Sistema Eletrônico de Monitoramento de Pacientes de rotina para pacientes com HIV e dos formulários rotineiros de coleta de dados dos CARG.
- Todas as análises foram feitas por intenção de tratar (ITT) e um limiar de não inferioridade de $-3,25\%$ (diferença de risco [RD]) foi estabelecido para os dois braços de intervenção em comparação ao grupo de controle e entre si.

- Duas análises VLS pré-especificadas foram realizadas: (1) análise de ITT incluindo todos os participantes inscritos, independentemente de terem resultados de VL disponíveis; e (2) uma análise restrita aos participantes que tinham resultados disponíveis de VL 12 meses após a inscrição no estudo (+/-3 meses a partir da data alvo).

População de estudo e seguimento

- Entre agosto de 2017 e fevereiro de 2018, 9.018 pacientes em TARV foram selecionados para inclusão e, no total, 1.919, 1.335 e 1.546 participantes foram inscritos nos braços 3MF, 3MC e 6MC, respectivamente.
- O motivo mais comum de inelegibilidade foi a indisponibilidade dos resultados de VL (20,5%), seguida por uma VL não suprimida (15,6%).
- O tamanho da amostra alvo de 1.920 participantes não foi atingido nos braços 3MC e 6MC, pois a formação de CARGs durante o período de inscrição foi mais lenta que o esperado, especialmente nas áreas rurais.
- Os participantes dos três braços apresentaram idades medianas semelhantes (44,8 anos no 3MF, 46,5 anos no 3MC e 44,8 anos no 6MC) e a maioria era do sexo feminino (71,8% feminino no 3MF, 73,7% no 3MC e 71,2% no 6MC).

Desfecho Primário

- Após 12 meses, 1.784 (93,0%), 1.265 (94,8%) e 1.477 (95,5%) participantes inscritos no 3MF, 3MC e 6MC, respectivamente, permaneceram no tratamento TARV.
- O limite de não inferioridade foi atingido para todas as comparações do desfecho primário nas análises não ajustadas e ajustadas.
- Na análise conjunta de ambos os braços de intervenção versus controle, a retenção foi marginalmente mais alta nos braços CARG sem atingir significância estatística (95,2% vs. 93,0%, RD ajustado = 1,3%; intervalo de confiança [IC] de 95%, -0,2% a 2,7 %; p = 0,086).
- A retenção foi menor entre 18 e 24 anos (87,3%) e em hospitais rurais (90,9%) em análises não ajustadas, e uma variação na retenção foi observada por distrito.

Desfechos Secundários

- Após 12 meses, 1.746 (91,0%), 1.245 (93,3%) e 1.447 (93,6%) participantes continuaram recebendo TARV por meio de sua estratégia inicial randomizada em 3MF, 3MC e 6MC, respectivamente. Não foram encontradas diferenças estatísticas entre os braços na retenção no braço do estudo.
- O número de participantes que fizeram a transição de seus braços porque precisavam de um fornecimento mais frequente de TARV foi relativamente pequeno e semelhante entre os braços: 20 (1,0%), 18 (1,4%) e 28 (1,8%) em 3MF, 3MC e 6MC, respectivamente.
- Aos 12 meses, 865 (49,0%), 566 (44,8%) e 113 (7,7%) tinham resultados de VL registrados em 3MF, 3MC e 6MC, respectivamente. A disponibilidade de resultados de VL variou dramaticamente entre as unidades sanitárias (intervalo: 0% a 97%) e por distrito, devido à infraestrutura variável de testes de VL.

- Entre os participantes com resultados de VL disponíveis em 12 meses, 857 (99,1%), 564 (99,7%) e 105 (92,9%) alcançaram VLS nos braços 3MF, 3MC e 6MC, respectivamente.
- Nas análises ITT e análises limitadas àquelas com resultados disponíveis de VL, a probabilidade de VLS não foi diferente no braço 3MC em comparação com o braço 3MF.
- Entre os participantes com resultados disponíveis de VL, a VLS foi ligeiramente reduzida no braço 6MC vs. braço 3MF (risco relativo [RR] = 0,9; IC 95%, 0,9 a 1,0; p = 0,070) e vs. braço 3MC (RR = 0,9; IC 95%, 0,9 a 1,0; p = 0,083).
- Ao comparar os dois braços de intervenção combinados ao 3MF, a VLS nos braços CARG não foi diferente nas análises por ITT ou entre aqueles com resultados disponíveis de VL.

Análise crítica

Este estudo randomizado por cluster, de não inferioridade, constatou que a retenção de 12 meses foi semelhante entre os participantes que receberam três e seis MMD de TARV por meio de modelos de grupos baseados na comunidade, em comparação com o fornecimento de TARV baseado em unidades básicas de saúde. Um alto nível de VLS foi encontrado no braço 3MC entre os participantes com resultados disponíveis de VL; no entanto, a variabilidade na disponibilidade dos resultados de VL limitou a interpretação dos resultados da VLS no grupo 6MC.

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

- As unidades sanitárias não foram estratificadas por distrito antes da randomização, o que levou a uma notável variabilidade na disponibilidade dos resultados de VL por braço. A conclusão de VL foi mais alta no distrito de Chitungwiza (96%), mas substancialmente mais baixa em todos os outros distritos (intervalo: 14%-32%), e nenhuma instalação de Chitungwiza foi alocada para 6MC. Isso dificultou tirar conclusões sobre a VLS, especialmente no braço 6MC.
- Dada a baixa conclusão de VL em alguns locais, é possível que o teste de VL não tenha sido randomizado e que testes de VL direcionados tenham ocorrido para participantes de maior risco, o que limita ainda mais a interpretação dos resultados de VLS.
- As metas de inscrição não foram atingidas nos braços de intervenção, pois a formação de CARGs foi mais lenta do que o previsto durante o período do estudo, resultando em menos pacientes disponíveis para triagem. Portanto, este estudo teve pouca potência, e resultados marginalmente significativos poderiam ter sido significativos se alimentados conforme planejado originalmente.
- A proporção de participantes entre 18 e 24 anos foi <3% em todos os braços; portanto, não é possível tirar conclusões sobre essa faixa etária.
- O desenho do estudo não permitiu a escolha do paciente em relação aos modelos de DSD, o que geralmente faz parte da implementação de DSD em ambientes de rotina. Permitir que os pacientes escolham um modelo que melhor atenda às suas necessidades pode resultar em melhorias adicionais nos desfechos clínicos.
- Os desfechos dos participantes foram avaliados um ano após a inscrição, tornando a durabilidade desses achados pouco clara, pois a retenção e a VLS podem diminuir ao longo do tempo.

Implicações

Este estudo de larga escala, randomizado por cluster, de não inferioridade no Zimbábue está entre os primeiros a avaliar os desfechos clínicos de três e seis MMD de TARV em modelos comunitários de DSD. A retenção aos 12 meses entre os participantes nos braços de CARG foi alta e não inferior ao fornecimento de TARV baseado em instalações de atendimento padrão a cada três meses. A disponibilidade variada de testes de rotina de VL por distrito limitou a interpretação dos resultados de VLS, mas entre os participantes que receberam um teste de VL, a VLS após 12 meses foi semelhante entre aqueles que receberam três MMD através de CARGs e aqueles no braço de controle. Este estudo sugere que a implementação de MMD por meio de grupos comunitários pode ser uma maneira eficaz de fornecer serviços de TARV. No entanto, a captação de VL deve ser monitorada de perto e são necessárias mais evidências antes de tirar conclusões sobre a VLS.

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.