

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

Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, et al for the IMPAACT P1078 TB APPRISE Study Team. Isoniazid Preventive Therapy in HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women. *N Engl J Med.* 2019;381(14):1333-1346. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1813060>

Resumo do estudo

O ensaio International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials (IMPAACT) Network P1078 TB APPRISE (TB Ante vs. Prevenção pós-parto com INH em mães soropositivas para o HIV e seus bebês expostos) foi um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, randomizado de não inferioridade que avaliou a segurança e a eficácia do início do tratamento preventivo com isoniazida (TPI) em gestantes vivendo com HIV.

Cenário de Estudo

- Treze localidades em oito países com alta prevalência de tuberculose (TB), definidos como ≥ 60 casos por 100.000 habitantes.

Métodos

- As gestantes eram elegíveis para participar se tivessem ≥ 18 anos de idade, vivessem com HIV, estivessem entre 14 semanas e 34 semanas de gestação, pesassem ≥ 35 kg, apresentassem uma contagem absoluta de neutrófilos ≥ 750 células/milímetro cúbico, uma hemoglobina de $\geq 7,5$ gramas/decilitro, contagem de plaquetas ≥ 50.000 plaquetas/milímetro cúbico e níveis de aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e bilirrubina total $\leq 1,25$ vezes o limite superior do intervalo normal.
- Mulheres foram excluídas por suspeita de TB ativa, exposição recente conhecida à TB, em tratamento para TB por > 30 dias no ano anterior, evidência de hepatite aguda recente ou neuropatia periférica de grau 1 ou superior.

- As participantes foram divididas aleatoriamente (1:1) para começar a tomar isoniazida oral (300 mg por dia) durante a gravidez (grupo imediato) ou na semana 12 após o parto (grupo diferido).
 - O grupo imediato recebeu isoniazida por 28 semanas e depois recebeu placebo até a semana 40 após o parto.
 - O grupo diferido recebeu placebo desde o momento da entrada no estudo até a semana 12 após o parto e, em seguida, recebeu isoniazida por 28 semanas.
- Todas as mulheres receberam piridoxina de rótulo aberto e um multivitamínico pré-natal desde o momento da entrada no estudo até a semana 40 após o parto.
- A randomização foi estratificada pela duração da gestação na entrada do estudo (≥ 14 semanas a < 24 semanas ou ≥ 24 semanas a ≤ 34 semanas).
- O desfecho primário foi um resultado composto de segurança de eventos adversos maternos de grau 3 ou superior ou descontinuação permanente do regime experimental devido a efeitos tóxicos, até a semana 48 após o parto.
- Os desfechos maternos secundários incluíram eventos adversos de grau 3 ou superior por qualquer causa, hepatotoxicidade, morte e tuberculose.
- Os desfechos secundários do bebê incluíram eventos adversos de grau 3 ou superior, TB e morte, avaliados até a semana 48 após o parto.
- O resultado adverso composto da gravidez foi feto natimorto (morte fetal ≥ 20 semanas) ou aborto espontâneo (perda de gravidez antes de 20 semanas), baixo peso ao nascer (< 2500 g), parto prematuro (antes de 37 semanas de gestação) ou anomalias congênitas importantes.
- O desfecho composto severo da gravidez foi feto natimorto ou aborto espontâneo, peso muito baixo ao nascer (< 1500 g), parto muito prematuro (antes de 34 semanas) ou anomalias congênitas importantes.
- A não inferioridade foi definida como o limite superior do intervalo de confiança (IC) de 95% para a diferença entre os grupos na taxa de incidência de < 5 eventos por 100 pessoas-ano.

População de estudo e seguimento

- De agosto de 2014 a abril de 2016, foram inscritas 956 participantes, com 477 mulheres designadas para o grupo imediato e 479 para o grupo diferido .
- A idade média das participantes foi de 29 anos, 90,5% eram negras africanas e 33,6% tiveram uma duração de gestação entre 14 semanas e < 24 semanas.
- As participantes tiveram uma contagem média de CD4 de 493 células/milímetro cúbico; todas as participantes, exceto uma, estavam recebendo terapia antirretroviral (TARV), e a maioria (85,1%) estava em um regime que incluía efavirenz (EFV).

- No total, 17,9% das mulheres interromperam o estudo prematuramente, com o motivo mais comum sendo perda no acompanhamento (8,9%), seguido pela retirada do consentimento (8,2%).
- Por auto-relato das 879 participantes com dados de adesão disponíveis, 85,8% no grupo imediato e 87,9% no grupo diferido completaram pelo menos 90% do tratamento e 88,1% no grupo imediato e 91,0% no grupo diferido completaram pelo menos 90% do tratamento de acordo com a contagem de comprimidos.
- Houve 926 partos e 909 crianças nasceram vivas.

Desfecho Primário

- Na população com intenção de tratar, um evento de desfecho primário ocorreu em 15,1% das mulheres no grupo imediato e 15,2% no grupo diferido (taxa de incidência, 15,03 e 14,93 eventos por 100 pessoas-ano, respectivamente; diferença de taxa, 0,10; IC 95%, -4,77 a 4,98), que atendiam ao critério de não inferioridade do tratamento imediato ao tratamento diferido.

Desfechos Secundários Maternos

- Não houve diferença significativa entre os grupos na incidência de qualquer evento adverso de grau 3 ou superior, neuropatia periférica ou hepatotoxicidade (taxa de incidência 5,80 por 100 pessoas-ano no grupo imediato e 6,69 por 100 pessoas-ano no grupo diferido; diferença de taxa, -0,89; IC 95%, -3,98 a 2,19).
- Seis mulheres morreram no período pós-parto, duas no grupo imediato e quatro no grupo diferido. A principal causa de morte em quatro das mulheres (uma no grupo imediato e três no grupo diferido) foi insuficiência hepática; duas das quatro haviam recebido isoniazida e todas estavam em TARV baseada em EFV.
- A TB se desenvolveu em três mulheres de cada grupo e todos os casos ocorreram no período pós-parto. A taxa de incidência de TB materna foi de 0,60 e 0,59 por 100 pessoas-ano no grupo imediato e diferido, respectivamente (diferença de taxa de 0,01; IC 95%, -0,94 a 0,96).

Desfechos Secundários na Gestação e no Neonato

- Uma porcentagem maior de mulheres no grupo imediato do que no grupo diferido teve um evento adverso composto da gravidez (23,6% vs. 17,0%; diferença 6,7%; IC 95%, 0,8 a 11,9; p = 0,01).
- Houve uma frequência mais alta de cada um dos desfechos adversos individuais da gravidez no grupo imediato do que no grupo diferido, mas nenhuma das diferenças entre os grupos foi significativa.

- Não foi observada diferença significativa entre o grupo imediato e o grupo diferido no desfecho adverso composto severo da gravidez (6,3% vs. 4,6%; diferença 1,7%; IC 95%, -1,3 a 4,8).
- Não foram encontradas diferenças nos eventos adversos de grau 3 ou 4, infecção pelo HIV, tuberculose ou morte avaliadas até a semana 48 após o parto entre os neonatos de cada grupo.

Análise crítica

Este estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo descobriu que o TPI iniciado durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez em mulheres vivendo com HIV demonstrou não inferioridade ao início aos três meses após o parto, em relação a eventos adversos maternos. No entanto, uma maior incidência de desfechos adversos na gravidez foi observada no grupo imediato do que no grupo diferido, e não houve diferença na incidência de TB materna entre os dois grupos.

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

- Embora a incidência de desfechos adversos individuais da gravidez não tenha sido significativamente diferente entre os grupos, o estudo não foi desenvolvido para detectar uma diferença nesses resultados individuais.
- As participantes tinham contagens de células CD4 relativamente altas e apenas 30,0% haviam documentado infecção latente por TB no momento da inscrição, o que pode ter contribuído para baixas taxas de incidência de TB observadas nos dois grupos.
- O estudo excluiu mulheres com exposição recente à TB, uma população que pode ter se beneficiado mais com o TPI.
- As mulheres também foram excluídas se estivessem no primeiro trimestre da gravidez; portanto, o efeito da isoniazida na organogênese não foi avaliado.
- O estudo incluiu o monitoramento mensal de enzimas hepáticas, que não é o padrão de cuidado na maioria das localidades, e pode reduzir a generalização dos achados de segurança.
- A maioria das mulheres estava em EFV, também conhecido pela hepatotoxicidade, dificultando o isolamento dos efeitos da isoniazida nos desfechos de segurança hepática.

Implicações

Este estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, randomizado e de não inferioridade constatou que o início do TPI durante a gravidez em mulheres com HIV vivendo em áreas com alta prevalência de TB foi tão seguro quanto adiar o TPI para três meses após o parto em relação a eventos adversos maternos relacionados ao tratamento. No entanto, foram encontradas evidências de uma taxa aumentada de desfechos adversos na gravidez em mulheres que iniciaram o TPI durante a gravidez, e nenhum benefício adicional foi observado em relação ao risco de TB. Atualmente, a Organização Mundial da Saúde recomenda o TPI durante a gravidez¹, mas esses resultados sugerem que os riscos podem superar os benefícios em gestantes que vivem com HIV, e mais pesquisas são necessárias para determinar o momento ideal para o início do tratamento preventivo da TB nessa população.

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.

Referência

- 1) World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>