

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

Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. **Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV.** *N Engl J Med* 2019;381:803-815.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1902824>

Resumo do estudo

O ensaio ADVANCE foi um estudo aberto, de não inferioridade, que comparou a eficácia e a segurança de três regimes antirretrovirais de primeira linha em pessoas infectadas pelo HIV que iniciaram terapia antirretroviral (TARV).

Cenário de Estudo

- Serviços de saúde no centro da cidade de Joanesburgo, África do Sul.

Métodos

- Os indivíduos foram elegíveis para participar do estudo se tivessem ≥ 12 anos de idade, peso ≥ 40 quilogramas, carga viral (CV) ≥ 500 cópias/mililitro, e depuração de creatinina de > 60 mililitro/minuto em participantes ≥ 19 anos de idade ou > 80 mililitro/minuto se < 19 anos de idade.
- Foram excluídos os indivíduos do estudo os indivíduos se estivessem em qualquer TARV por > 30 dias, tivessem recebido TARV nos últimos 6 meses, estivessem grávidas ou em tratamento para tuberculose (TB).
- Os medicamentos utilizados no ensaio foram 25 mg de tenofovir alafenamida fumarato (TAF), coformulados com emtricitabina (FTC) 200 mg; tenofovir disoproxil fumarato (TDF) 300 mg, coformulado com FTC; dolutegravir (DTG) 50 mg; e TDF-FTC coformulado com efavirenz (EFV) 600 mg.
- Os participantes elegíveis foram designados aleatoriamente (1:1:1) para receber TAF-FTC-DTG, dois comprimidos por dia (grupo de tratamento em TAF); TDF-FTC-DTG, dois comprimidos por dia (grupo de tratamento em - TDF); ou TDF-FTC-EFV um único comprimido por dia (grupo de tratamento padrão).
- O desfecho primário foi a porcentagem de participantes com CV < 50 cópias/mililitro na semana 48.

- Os desfechos secundários incluíram perfil e segurança do efeito colateral, incluindo achados no exame físico, análises laboratoriais e escaneamentos de absorciometria por raios-x de dupla energia (DXA).
- Os dados foram coletados da avaliação de sintomas, verificação de sinais vitais, exame físico dirigido por sintomas, avaliações laboratoriais e múltiplos questionários, incluindo um questionário sobre sono.
- As visitas durante o ensaio ocorreram na triagem, inscrição, semana 4, semana 12 e depois a cada 12 semanas até a semana 96. Este artigo relata os resultados da 48ª semana.
- Os cálculos de eficácia assumiram uma margem de não inferioridade de -10 pontos percentuais.

População de estudo e seguimento

- No total, 1053 participantes foram submetidos a randomização entre fevereiro de 2017 e maio de 2018, com 351 atribuídos a cada grupo.
- A idade média dos participantes foi de 32 anos (intervalo de 13 a 62); 59% eram do sexo feminino, >99% eram negros e 62% relataram a África do Sul como seu país de origem.
- A contagem média basal de CD4 foi de 337 células/milímetro cúbico, e 78% dos participantes tiveram uma CV basal de <100.000 cópias/mililitro.
- Na semana 48, o número de participantes que interromperam o tratamento ou tinham dados incompletos foi de 41 (12%) no grupo de tratamento TAF, 39 (11%) no grupo de tratamento TDF e 55 (16%) no grupo de tratamento padrão.

Desfecho Primário

- Na análise de intenção de tratar, a porcentagem de participantes com CV <50 cópias/mililitro em 48 semanas foi de 84% no grupo de tratamento em TAF, 85% no grupo de estudo em TDF e 79% no grupo de tratamento padrão. Ambos os regimes contendo DTG mostraram eficácia não inferior ao regime de tratamento padrão.
- Na análise por protocolo, a porcentagem de participantes com CV <50 cópias/mililitro foi semelhante entre os grupos (96% no grupo de tratamento em TAF, 95% no grupo de tratamento em TDF e 96% no grupo de tratamento padrão).
- O tempo para supressão viral foi mais longo no grupo de tratamento padrão do que nos outros dois grupos, com uma CV <1000 cópias/mililitro na semana 4 alcançada em 90% dos participantes no grupo de tratamento padrão, 98% no grupo de tratamento em TAF e 97% no grupo de tratamento em TDF.

Supressão viral semelhante foi observada entre os grupos em 24 semanas a um nível <50 cópias por mililitro.

Desfechos Secundários

- Houve oito interrupções associadas ao EFV por toxicidade: cinco por disfunção hepática, duas por erupção cutânea e uma por manifestações neuropsiquiátricas.
- A única grande diferença entre os grupos nos eventos clínicos e laboratoriais de grau 3 ou 4 foi uma porcentagem maior de participantes no grupo de tratamento padrão com perda de peso, tontura ou nível elevado de γ -glutamilttransferase do que nos outros dois grupos.
- Na semana 48, o ganho absoluto de peso e a porcentagem de participantes nos quais a obesidade emergiu durante o tratamento foram mais altos no grupo de tratamento em TAF (6 kg, 14% de nova obesidade), seguido pelo grupo de tratamento em TDF (3 kg, 7% de nova obesidade) e mais baixa no grupo de tratamento padrão (1 kg, 6% de nova obesidade). O ganho de peso foi significativamente maior em participantes do sexo feminino do que nos do sexo masculino nos três grupos, sem um platô claro observado no aumento.
- Os regimes contendo TDF tiveram uma redução maior na densidade óssea lombar e do quadril e uma redução menor na depuração de creatinina em comparação com o regime baseado em TAF.
- A quantidade e a qualidade do sono mudaram pouco ao longo do tempo, sem diferença significativa de acordo com o grupo. Houve ligeiramente mais casos relatados de insônia de grau 2-4 no grupo de tratamento em TAF (n=6) do que nos outros grupos (n=2 no grupo de tratamento em TDF, n=1 no grupo de tratamento padrão), mas nenhuma descontinuação do regime de estudo devido a insônia.

Análise crítica

Este estudo aberto, de não inferioridade, constatou que o tratamento com DTG combinado com TAF-FTC ou TDF-FTC não foi inferior ao regime de tratamento padrão de TARV baseado em EFV para atingir supressão viral em 48 semanas. O grupo de tratamento padrão teve mais descontinuações e levou maior tempo até a supressão viral do que os outros dois grupos; no entanto, houve um aumento significativamente maior de peso, entre mulheres, com os regimes contendo DTG, especialmente em combinação com TAF.

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

- o ensaio foi realizado em uma única cidade, limitando a generalização a outros contextos. No entanto, incluiu participantes de outros países da região, mais comumente do Zimbábue.
- Outras limitações do estudo incluíram o design de rótulo aberto e que os esquemas de ensaio tinham quantidades diferentes de comprimidos, o que pode ter influenciado a adesão.
- É improvável que o ganho de peso observado seja simplesmente um efeito de "retorno à saúde", porque a supressão viral, a recuperação de CD4 e os eventos clínicos foram semelhantes entre os grupos.
- Os participantes que receberam o regime baseado em TAF em que a tuberculose se desenvolveu foram mudados para um regime baseado em TDF. Portanto, as interações entre TAF e rifampicina não foram avaliadas neste estudo.
- Apenas 14 participantes do estudo tinham menos de 19 anos de idade, portanto, mais pesquisas são necessárias para avaliar esses regimes com populações adolescentes.

Implicações

O ensaio ADVANCE constatou que o tratamento com DTG, combinado com FTC e TDF ou TAF, mostrou eficácia não inferior em comparação com o tratamento com regime baseado em EFV, com menos descontinuações de tratamento e supressão viral mais rápida. No entanto, houve significativamente mais ganho de peso com os regimes que continham DTG, especialmente quando combinado com TAF. Esses resultados apoiam a atual transição para regimes contendo DTG e TDF como terapia de primeira linha, mas também sugerem que os profissionais devem estar atentos ao potencial de ganho de peso e comorbidades associadas. Mais evidências são necessárias sobre a segurança do TAF em certas subpopulações, como mulheres grávidas e em tratamento para TB, e suas vantagens relacionadas à densidade óssea e função renal devem ser avaliadas em relação aos riscos de ganho de peso.

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.