

## 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

Lockman S, Brummel SS, Ziemba L, et al. **Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): A multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial.** *Lancet.* 2021;397(10281):1276-1292.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00314-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00314-7)

### Resumo do estudo

O estudo International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials (IMPAACT) 2010/Virologic Efficacy and Safety of ART Combinations with TAF/TDF, EFV, and DTG (VESTED) é um estudo multicêntrico, aberto, randomizado, controlado, de fase 3 que comparou a eficácia virológica e a segurança de dois regimes de terapia antirretroviral (TARV) contendo dolutegravir (DTG), com fumarato de tenofovir disoproxil (TDF) ou fumarato de tenofovir alafenamida (TAF) e um regime contendo efavirenz (EFV), quando iniciados na gestação.

### Cenário de Estudo

- Vinte e dois centros de pesquisa clínica em nove países (Botswana, Brasil, Índia, África do Sul, Tanzânia, Tailândia, Uganda, EUA e Zimbábue).

### Métodos

- Gestantes com idade  $\geq 18$  anos, com infecção por HIV-1 confirmada e com 14–28 semanas de gestação, eram elegíveis para participar.
- As mulheres elegíveis tinham que estar isentas de TARV com as seguintes exceções: em TARV  $\leq 14$  dias durante a gravidez atual; profilaxia pré-exposição anterior com TDF ou TDF com emtricitabina (FTC); ou ter feito TARV durante gestações anteriores com a última dose administrada  $\geq 6$  meses antes.
- As mulheres foram excluídas se estivessem grávidas de um feto com anomalia conhecida ou múltiplos fetos; tivessem histórico de doença psiquiátrica; tivessem uma doença aguda exigindo tratamento sistêmico nos 14 dias anteriores; tivessem tuberculose ativa; tivessem

alanina aminotransferase ou aspartato aminotransferase  $\geq 2,5$  vezes o limite superior do normal; ou tivessem uma depuração de creatinina (CrCl) estimada de  $<60$  mL/min.

- As mulheres elegíveis foram designadas aleatoriamente (1:1:1) para receber DTG oral 50mg uma vez ao dia, e uma combinação oral de dose fixa FTC 200mg e TAF 25mg uma vez ao dia (grupo DTG/FTC/TAF); DTG oral 50mg uma vez ao dia e combinação de dose fixa oral FTC 200mg e TDF 300mg uma vez ao dia (grupo DTG/FTC/TDF); ou combinação de dose fixa oral uma vez ao dia de EFV 600mg, FTC 200mg e TDF 300mg (grupo EFV/FTC/TDF).
- Os medicamentos do estudo foram abertos e a randomização foi estratificada por idade gestacional (14–18, 19–23 e 24–28 semanas) e por país.
- Após a randomização, as visitas pré-natal do estudo ocorreram a cada quatro semanas e no momento do parto.
- As concentrações maternas de RNA do HIV-1, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e creatinina foram medidas antes da randomização e regularmente durante o acompanhamento. Na consulta de nascimento, um teste de HIV-1 (ácido nucléico, RNA ou DNA) foi realizado nos bebês.
- Em casos de falha virológica (definida como dois resultados de teste de carga viral plasmática [VL] sucessivos  $\geq 200$  cópias/mL, com o primeiro teste ocorrendo  $\geq 24$  semanas no regime do estudo) ou toxicidade do medicamento, os investigadores do centro podiam prescrever regimes de TARV alternativos.
- O desfecho de eficácia primário foi a proporção de participantes com supressão viral (definida como VL  $<200$ /mL) em ou dentro de 14 dias após o parto.
- O desfecho de segurança primário foi um resultado adverso composto da gestação, definido como a ocorrência de aborto espontâneo (em  $<20$  semanas de gestação), feto natimorto (em  $\geq 20$  semanas de gestação), parto prematuro (em  $<37$  semanas de gestação em bebês nascidos vivos), ou bebê pequeno para a idade gestacional (peso ao nascer  $<$  percentil 10 para a idade gestacional, ajustado para o sexo).
- Outros desfechos de segurança incluíram a ocorrência de eventos adversos maternos de grau 3 ou superior entre a inscrição e 14 dias após o parto, e a ocorrência de eventos adversos grau 3 ou superiores em bebês entre o nascimento e 28 dias.
- As análises foram por intenção de tratar e  $-10\%$  foi definido como a margem de não inferioridade para a eficácia virológica dos grupos contendo DTG combinados versus o grupo EFV/FTC/TDF.

#### População de estudo e seguimento

- Entre janeiro de 2018 e fevereiro de 2019, 810 gestantes passaram por triagem para elegibilidade. Destas, 643 gestantes foram inscritas e aleatoriamente designadas para o grupo DTG/FTC/TAF (n = 217), o grupo DTG/FTC/TDF (n = 215) ou o grupo EFV/FTC/TDF (n = 211 )
- As características basais das participantes no momento da inscrição foram semelhantes nos três grupos, com uma idade mediana de 26,6 anos (intervalo interquartil [IQR] 22,5-31,6),

idade gestacional mediana de 21,9 semanas (IQR 18,3-25,3) e 91% das participantes eram negras.

- A maioria das participantes (83%) tomou TARV durante a gravidez atual antes da inscrição, principalmente regimes baseados em EFV, com uma duração média de TARV de 6 dias (IQR 4-9).
- Na inscrição, as participantes tinham uma VL média de 902,5 cópias/mL (IQR 152,0–5182,5) e 28% das participantes tinham VL < 200 cópias/mL.
- A duração mediana entre a randomização e o desfecho da gestação foi de 17,4 semanas (IQR 14,3–21,1), durante a qual <1% das participantes se retiraram do estudo e 97% não faltaram a nenhuma visita do estudo.
- O regime de TARV atribuído foi modificado em 4% das participantes antes do parto, 3% no grupo DTG/FTC/TAF, 2% no grupo DTG/FTC/TDF e 7% no grupo EFV/FTC/TDF.
- A VL na visita de parto estava disponível para 605 (94%) participantes e 640 (> 99%) tiveram um desfecho de gestação registrado.

#### Resultados de Eficácia

- Das com resultados de VL disponíveis no momento do parto, 95% tiveram supressão viral: 98% das participantes nos grupos combinados contendo DTG vs. 91% das participantes no grupo EFV/FTC/TDF (diferença estimada de 6,5%, intervalo de confiança [IC] de 95%, 2,0–10,7;  $p = 0,0052$ ), o que atendeu aos critérios pré-especificados para superioridade virológica.
- As participantes de grupos contendo DTG também tiveram um tempo significativamente menor para supressão viral do que aquelas no grupo EFV/FTC/TDF ( $p < 0,0001$ ).
- No parto, 95% das participantes nos grupos contendo DTG combinados tinham VL <50 cópias/mL, em comparação com 80% das participantes no grupo EFV/FTC/TDF (diferença estimada de 15,5%, IC 95% 9,5–21,4;  $p < 0,0001$ ).

#### Desfechos de segurança na gestação

- Entre aquelas com desfechos de gestação registrados, 4% tiveram feto natimorto e, dos nascidos vivos, 9% eram prematuros e 20% eram pequenos para a idade gestacional.
- O desfecho adverso composto da gestação foi relatado em 30% dos pares mãe-bebê e foi significativamente menos frequente no grupo DTG/FTC/TAF (24%) em comparação com o grupo DTG/FTC/TDF (33%; diferença estimada -8,8%, IC 95% -17,3 a -0,3;  $p = 0,043$ ) ou o grupo EFV/FTC/TDF (33%; diferença estimada -8,6%, IC 95% -17,1 a -0,1;  $p = 0,047$ ).
- Uma proporção maior de participantes nos grupos contendo DTG tiveram fetos natimortos (4% no grupo DTG/FTC/TAF e 5% no grupo DTG/FTC/TDF) do que no grupo EFV/FTC/TDF (2%), embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa.
- No grupo DTG/FTC/TAF, o parto prematuro foi significativamente menos frequente do que no grupo EFV/FTC/TDF (6% vs. 12%;  $p = 0,023$ ) e menos frequente em comparação com o

grupo DTG/FTC/TDF, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa (6% vs. 9%;  $p = 0,16$ ).

- A mortalidade infantil entre o nascimento e 28 dias foi maior no grupo EFV/FTC/TDF (5%) do que no grupo DTG/FTC/TAF (1%;  $p = 0,019$ ) ou no grupo DTG/FTC/TDF (2%;  $p = 0,050$ ), sem diferença significativa entre os dois grupos contendo DTG ( $p = 0,65$ ).
- Dos 617 bebês nascidos vivos, 91% tinham pelo menos um resultado de teste de ácido nucleico do HIV disponível; dois (<1%) dos quais tiveram pelo menos um resultado positivo. Um bebê estava no grupo DTG/FTC/TAF e o outro no grupo DTG/FTC/TDF.
- No geral, 17% dos bebês nascidos vivos tiveram pelo menos um evento adverso de grau 3 ou superior entre o nascimento e 28 dias, sem diferenças significativas entre os grupos.

#### Desfechos de segurança materna

- Entre a inscrição e 14 dias pós-parto, 23% das participantes tiveram pelo menos um evento adverso de grau 3 ou superior, sem diferenças significativas entre os grupos.
- As participantes do grupo DTG/FTC/TAF tiveram um ganho de peso médio semanal significativamente maior (0,378 kg/semana) em comparação com aquelas do grupo DTG/FTC/TDF (0,319 kg/semana;  $p = 0,011$ ) e do grupo EFV/FTC/TDF (0,291 kg/semana;  $p = 0,0002$ ). Não houve diferença significativa no ganho de peso semanal entre as participantes do grupo DTG/FTC/TDF e aquelas do grupo EFV/FTC/TDF.
- O CrCl estimado no parto foi significativamente menor no grupo DTG/FTC/TDF (134,9 mL/min) do que no grupo DTG/FTC/TAF (148,5 mL/min;  $p = 0,0051$ ) ou no grupo EFV/FTC/TDF (155,5 mL/min;  $p < 0,0001$ ).

#### **Análise crítica**

Este estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado descobriu que os regimes contendo DTG, iniciados em 14-28 semanas de gestação, tiveram uma taxa significativamente maior de supressão viral no parto e um tempo significativamente mais curto para a supressão viral do que um regime contendo EFV. Dos três regimes estudados, DTG/FTC/TAF teve o perfil de segurança mais favorável, com significativamente menos participantes neste grupo relatando um desfecho adverso composto de gestação, e menos mortes neonatais foram observadas nos grupos contendo DTG. Não foram observadas diferenças significativas na ocorrência de eventos adversos maternos ou infantis grau 3 ou superior entre os três grupos.

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

- O limiar para supressão viral foi definido em <200 cópias/mL, pois foi considerado mais confiável e menos variável do que a detecção em limiares mais baixos, especialmente em ambientes diversos. Em análises de sensibilidade usando limiares

de VL de <400 cópias/mL e <1000 cópias/mL, as participantes nos grupos contendo DTG ainda tiveram um tempo significativamente menor para a supressão viral em comparação com aquelas no grupo EFV/FTC/TDF.

- O estudo utilizou uma dose de 600 mg de EFV, que pode ter mais efeitos colaterais do que a dose recomendada de 400 mg de EFV, e isso pode ter contribuído para as mudanças de regime mais frequentes observadas neste grupo.
- A maioria das participantes havia iniciado a TARV antes da inscrição e uma em cada quatro apresentava VL suprimida no momento da inscrição, o que poderia ter contribuído para as altas taxas de supressão viral no parto. No entanto, as análises restritas a mulheres com VL  $\geq 200$  cópias/mL na inscrição mostraram resultados semelhantes aos resultados primários.
- O estudo iniciou mulheres em regimes contendo DTG após 14 semanas de gestação e, portanto, não fornece nenhuma informação adicional sobre a segurança do DTG durante a concepção e o período do primeiro trimestre, que é quando há preocupações sobre o desenvolvimento de defeitos do tubo neural em bebês expostos. Apenas três grandes anomalias congênitas foram relatadas, nenhuma das quais era defeito do tubo neural.
- Gestantes com gestações múltiplas, anomalias fetais conhecidas ou outras condições médicas foram excluídas, o que poderia ter levado a uma incidência geral mais baixa de desfechos adversos da gestação do que seria observado em ambientes do mundo real.
- Embora tenha havido um ganho de peso significativamente maior associado ao regime DTG/FTC/TAF, o ganho de peso médio em todos os três grupos ainda foi menor do que o ganho de peso recomendado na gestação, de 0,42 kg/semana. Além disso, apenas uma participante foi diagnosticada com diabetes gestacional (no grupo DTG/FTC/TDF), sugerindo que não houve ganho de peso clinicamente significativo durante o período do estudo.
- Da mesma forma, eventos renais adversos foram raros, com apenas quatro participantes relatando CrCl de grau 3 ou maior, sugerindo que as diferenças observadas entre os grupos em CrCl não foram clinicamente significativas.
- Embora as mulheres no grupo EFV/FTC/TDF tenham tido taxas mais baixas de supressão viral ao nascimento, não houve transmissões perinatais documentadas neste grupo. É importante notar, no entanto, que o estudo não foi desenvolvido para detectar diferenças na transmissão perinatal entre os grupos.

## Implicações

O estudo IMPAACT 2010/VESTED é um estudo multicêntrico, aberto, controlado e randomizado que concluiu que a TARV baseada em DTG iniciada na gestação teve eficácia virológica superior no parto em comparação com um regime baseado em EFV. Além disso, descobriu-se que o regime baseado em DTG com TAF tem um perfil de segurança melhor,

com menos desfechos adversos compostos de gestação relatados. Os resultados deste estudo apoiam a recomendação da Organização Mundial da Saúde de usar esquemas baseados em DTG em todas as populações, incluindo em mulheres que iniciam a TARV durante a gestação,<sup>1</sup> e sugerem que um esquema baseado em DTG com TAF deve ser considerado nesta população.

## Referências

- 1) World Health Organization. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization, 2018.